IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

Diretta dal Prof. VITTORIO ASCOLI

Volume XXXV — Anno 1928

ROMA

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1928

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XXXV (1928)

Ajello dott. Luigi, aiuto nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Palermo. Pag. 461.

Albertoni sen. Pietro, professore emerito nella R. Università di Bologna. Pagina 285.

Bastai dott. Pietro, libero docente, aiuto nella Clinica Medica generale della R. Università di Torino. Pag. 393.

Bisbini dott. Bartolomeo, aiuto nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Modena. Pag. 312.

Bonadies dott. Antonio, assistente nell'Arcispedale di S. Spirito in Sassia di Roma. Pag. 511.

Brunetti dott. Francesco, assistente nel Brefotrofio di Roma. Pag. 670.

Cassano dott. Cataldo, assistente nel R. Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Bari. Pag. 93.

Cipriani dott. Carlo, Clinica medica generale della R. Università di Torino. Pagine 57, 142.

Condorelli prof. Luigi, aiuto nell'Istituto di Clinica medica generale e semeiotica della R. Università di Napoli. Pag. 165.

Costanzi dott. Carlo, assistente negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 629.

Doria dott. Raimondo, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 653.

Faberi dott. Mario, aiuto nell'Ospedale Policlinico Umberto I di Roma. Pag. 620.

Fanano dott. Vincenzo, assistente nell'Ospedale Infantile del « Bambino Gesù » di Roma. Pag. 255.

Fiorentini dott. Augusto, aiuto medico nell'Ospedale di S. Giovanni in Laterano di Roma. Pag. 606.

Fumarola dott. Gioacchino, libero docente, aiuto nella R. Clinica neuropsichiatrica di Roma. Pag. 334.

Gamberini dott. Mario, aiuto nell'Ospedale di S. Maria delle Croci in Ravenna. Pag. 493.

Goglia dott. Gabriele, Istituto di Clinica medica della R. Università di Pavia. Pag. 280.

Gosio dott. Renato, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 538.

Greppi dott. Enrico, Istituto di Clinica medica della R. Università di Milano. Pag. 229, 423.

Lovaglio dott. Roberto, maggiore medico, Ospedale Militare Principale del Corpo d'Armata di Bari. Pag. 221.

Marchiafava sen. Ettore, professore emerito nella R. Università di Roma. Pag. 109.

Maselli dott. Domenico, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 191.

Menasci dott. Raffaello, assistente nell'Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Pisa. Pag. 581.

Messini dott. Mariano, Istituto di Farmacologia della R. Università di Padova. Pag. 453.

Milani dott. Guido, aiuto al Policlinico Umberto I di Roma. Pag. 321.

Minerbi prof. Cesare, Arcispedale di S. Anna, Ferrara. Pag. 341.

Monaldi dott. Vincenzo, assistente volontario nell'Ospizio Umberto I (presso l'Ospedale di S. Salvatore in Laterano) in Roma. Pag. 46.

Paoletti dott. Umberto, Ospedale Psichiatrico della Provincia di Lucca. Pag 555.

Periti dott. Enrico, aiuto volontario nell'Istituto di Patologia medica della R. Università di Firenze. Pag. 32.

Pontano prof. Tommaso, incaricato dell'insegnamento delle malattie infettive, medico primario nel Policlinico Umberto I, Roma. Pag. 1, 348.

Pozzi dott. Arnaldo, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 267, 365.

Ratti Arduino, Istituto di Clinica medica della R. Università di Milano. Pag. 229.

Re dott. Pedro M., R. Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 121.

Risi dott. Antonio, Istituto di Materia Medica della R. Università di Napoli. Pag. 449.

Rossi dott. Luigi, Istituto di Clinica medica della R. Università di Milano. Pag. 423.

Rotta dott. C., allievo interno della Clinica Medica Generale della R. Università di Torino. Pag. 393.

Speranza dott. Umberto, medico aiuto negli ospedali di Roma, Ospedale di S. Giovanni al SS. Salvatore. Pag. 288.

Tonietti dott. Francesco, aiuto volontario nel R. Istituto di Clinica medica di Roma. Pag. 75, 572, 662.

Vascellari dott. Giuseppe, coadiutore nell'Istituto di patologia speciale medica dimostrativa della R. Università di Padova. Pag. 17.

Zoboli dott. Carlo, assistente volontario nell'Ospedale Maggiore di San Giovanni Battista in Torino. Pag. 647.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1928 sulla

Sezione Medica del « POLICLINICO »

Volume XXXV (1928)

MEMORIE ORIGINALI.

RIVISTE SINTETICHE.

Anno XXXV Roma, 1° Gennaio 1928 Vol. XXXV-M (fasc. 1)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

La sindrome clinica di tifobacillosi per tubercolosi dell'ilo nell'adolescente.

Prof. Tommaso Pontano
docente di clinica medica, medico Primario nel Policlinico di Roma.

Nella interpretazione e nella valutazione delle sindromi generali, provocate dall'infezione tubercolare, l'indagine diagnostica persegue due problemi clinici: la *tubercolosi miliarica* e la *tifobacillosi*.

I limiti imposti alle denominazioni sono anatomopatologici e clinici; *nella miliarica* si tratta di sindrome da infezione generalizzata, di cui più o meno precocemente, nella maggior parte dei casi, si avranno i segni clinici locali (miliarica polmonare, pleurica, meningea); *nella tifobacillosi* la sindrome di generalizzazione ricorda la figura clinica del tifoso (febbre, stato generale, tumore di milza), nessun segno di localizzazione apprezzabile; v'è bacterioemia cocchiana, senza localizzazioni; vi sono fenomeni generali tossici, senza segni clinici di malattia degli organi. La localizzazione anatomoclinica può stabilirsi tardivamente, ma può mancare del tutto e la malattia esaurirsi o provocare l'esito letale, mantenendosi coi caratteri di malattia generalizzata.

L'assenza di roseola, la negatività delle reazioni serologiche e dell'emocultura, il reperto clinico negativo nell'esame degli organi, hanno grande valore, accanto alla lunghezza del decorso, nel determinismo della diagnosi clinica; questa non può acquistare, se non con ritardo, carattere di certezza (localizzazione), può talora restare solo allo stato di diagnosi di probabilità.

La realtà clinica della sindrome tifobacillosi, isolata da Landouzy, non ha trovato tutti concordi: essa non sempre è l'esponente di bacterioemia tuberco-

lare; sindromi febbrili prolungate, del tipo Landouzy, ha dimostrato la clinica, con l'ausilio della radioscopia, in forme larvate polmonari, che si svolgono in zone mute del polmone. Ma nel controllo delle autopsie, e nell'esame clinico, modernamente condotto, trova conferma il concetto originario di tifobacillosi, che, se pure in una cerchia di casi più ristretta, serba diritto di esistenza, come sindrome a tipo tifoso, di origine tubercolare bacterioemica, senza localizzazioni. Più che rifiutare, la tendenza moderna limita il numero dei casi di vera tifobacillosi ed usufruisce di tutti i mezzi di ricerca, utili in vita, per scoprire, prima di negarne l'esistenza, le eventuali localizzazioni provocatrici.

Mentre in passato la negatività della ricerca clinica e di laboratorio (serologica e culturale) potevano sembrare sufficienti, attualmente l'indagine radiologica è controllo necessario per la diagnosi di tifobacillosi. Essa rappresenta mezzo prezioso ed indispensabile per scoprire eventuali localizzazioni che sono ragione sufficiente della sindrome febbrile, per distinguere la granulia polmonare dalla tifobacillosi. La ricerca del bacillo di Koch nel sangue circolante ha purtroppo deluso l'attesa, per i resultati ottenuti nei vari laboratori, tanto contradittori per quanto numerosi.

Nello studio del malato mi sono imbattuto in una localizzazione, muta all'esame clinico più accurato, che è causa della sindrome di tifobacillosi, *la tubercolosi dell'ilo.* Non solo per il determinismo del quadro clinico questo gruppo di malati va considerato, ma, per il decorso e per le complicanze, deve essere distinto dalla categoria numerosa, nella quale l'ilo polmonare può essere interessato.

Le glandule mediastiniche e dell'ilo, nella clinica dell'infezione tubercolare umana, hanno acquistato una importanza preponderante: la localizzazione nelle glandule ilo-mediastiniche provoca nella prima età la più frequente malattia tubercolare, sulla quale largamente insistono i pediatri; esse sono, agli occhi dei patologi, il primo punto di arresto dei bacilli, penetrati per qualunque via (polmonare, intestinale, faringea), costituiscono un deposito di germi, anello di congiunzione tra l'infezione tubercolare dell'infanzia e la tubercolosi dell'adulto; formano nell'adulto, più che causa di malattia per sè, frequente punto d'origine delle diffusioni o delle generalizzazioni imprevedute.

La figura anatomo-patologica e clinica della tubercolosi dell'ilo è nei bambini essenzialmente differente da quella dell'adulto: nel *bambino* la reazione glandulare è incomparabilmente esagerata e dà occasione a sindromi imponenti non solo locali ma generali; nell'*adulto* invece l'adenopatia, pur essendo comunissima, non dà luogo a sindromi importanti locali, anzi spesso resta latente, pur conservando un valore biologico considerevole nella patogenesi delle diffusioni tubercolari. Così *nei bambini* sono descritte le sindromi da compressione delle adenopatie ilomediastiniche; i gangli possono raggiungere grandezza smisurata, sì da far parlare di ganglio tumore; un numero inverosimile di segni è stato da ogni parte proposto per riconoscere la localizzazione; sono descritte sindromi lievi e più frequentemente sindromi gravi, simiglianti a quelle di infezione generalizzata. *Nell'adulto* sindromi imponenti di tuberco-

losi ilo mediastiniche sono state descritte in questi ultimi tempi specialmente *nei soggetti nuovi all'infezione*, come nei soldati di colore (negri, anamiti), importati in Europa durante la guerra; d'ordinario invece la localizzazione resta silenziosa o si svolge con episodiche lievi alterazioni febbrili, senza sintomatologie imponenti. Per il modo di reagire alla infezione tubercolare dell'ilo, viene nettamente distinta la prima età dall'età adulta: fermano i limiti della prima età alcuni AA. tra i quattro e i sei anni; dalla fanciullezza in poi la reazione all'infezione tubercolare, diviene uniforme.

Nell'adulto la tubercolosi delle glandule dell'ilo e la sindrome di tifobacillosi, nella visione della maggior parte degli autori, hanno rapporti di dipendenza nel senso che la prima è considerata come il più frequente punto di origine della tifobacillosi, non come una localizzazione capace di determinare la figura clinica di una importante malattia, con caratteri di generalizzazione.

Lo studio *della tubercolosi dell'adolescente e dell'adulto* mi hanno, in questo ristretto punto del problema, offerto occasione per utili rilievi. Ho potuto riconoscere *una particolare forma di tubercolosi dell'ilo nell'adolescente e nell'adulto,* in cui la glandula non è più fonte, *ma sede ed origine di una tubercolosi dell'ilo, capace, per sè, di determinare una sindrome clinica, che nella figura del malato, nelle complicazioni, ha tutte le note della tifobacillosi di Landouzy;* ho potuto identificare in quattro anni, tra le osservazioni di tifobacillosi, che ammontano in tutto ad 11, un gruppo di casi che presentano un particolare valore clinico non solo, ma biologico, perchè si prestano ad una interpretazione patogenetica, che tocca il capitolo sempre interessantissimo delle reazioni organiche alla infezione tubercolare.

Riassumo i casi clinici:

Caso I. — V. Osman. Nei precedenti familiari nulla di importante. Ha 17 anni; a 14 a. riportò frattura del femore destro con consolidamento ritardato; a 15 a. malaria per cui ha praticato lunghe cure chininiche

Era in collegio a Roma dall'ottobre 22. Si iniziò la malattia con febbre, con modici brividi, nel febbraio 1923. La temperatura divenne alta, continuo-remittente. Il medico curante, avendo riscontrato milza ingrandita, fece praticare l'esame del sangue per la malaria, con resultato negativo; iniziò cura chininica, senza successo. La febbre, a tipo continuo remittente, continuò. Vidi il paziente quando la febbre durava già da quaranta giorni.

Soggetto bene sviluppato, con nutrizione discreta, un po' anemizzato.

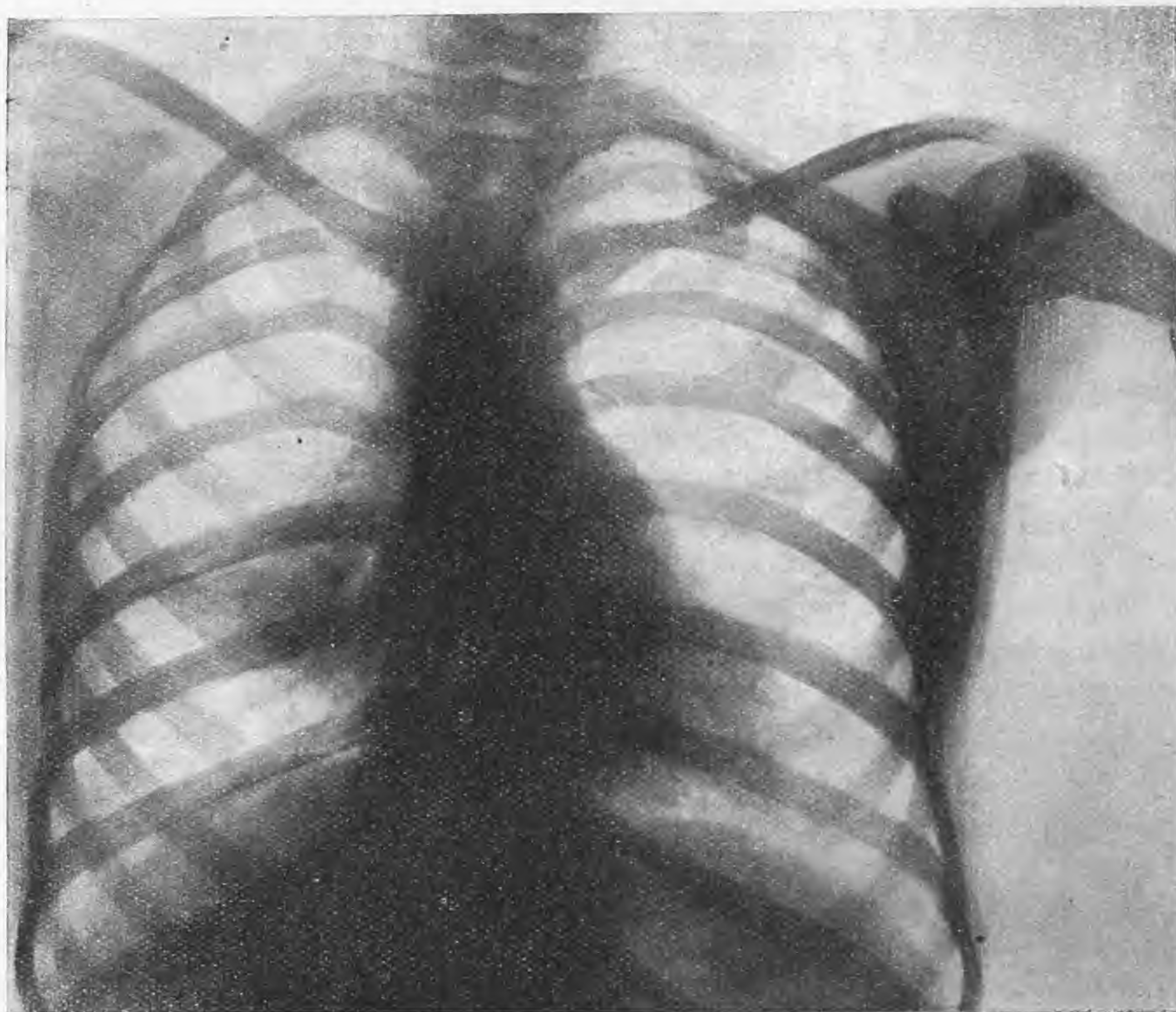
Torace ben conformato, simmetrico si espande bene ed egualmente nelle due metà. L'ascoltazione è assolutamente negativa; murmure normale sulle basi e sugli apici. Cuore nei limiti, sano; azione cardiaca moderatamente e proporzionalmente alla temperatura più accentuata. Addome trattabile, indolente, senza liquido, fegato debordante due dita dall'arco costale, milza ingrandita, dura, due dita sotto l'arco costale nelle ispirazioni. Scarsi gangli inguinali, e laterocervicali.

Le sierodiagnosi per tifo, paratifo A. paratifo B, melitense dànno resultato negativo. Esame del sangue per la malaria negativo. Nella formula leucocitaria non monocitosi, ma lieve prevalenza dei linfociti. Emocultura in brodo negativa.

Il paziente si alimenta abbondantemente, la temperatura tende a scendere, dopo due mesi, può alzarsi, e, alla fine di aprile, può recarsi in un istituto per l'esame radioscopico del torace: si riscontra *grossa ombra dell'ilo destro della grandezza di una mela, a margini un po' irregolari, non perfettamente ciclici,*

con sfumatura intorno al margine stesso. Qualche ombra radiale che dall'ilo va all'apice bilateralmente. A S. punti di calcificazione dell'ilo.

Rivedo il malato nel luglio 1923, dopo 5 mesi dall'inizio della malattia.

Durante il mese di *giugno* ha avuto dolore alla base toracica destra; il medico locale ha fatto diagnosi *di pleurite essudativa destra*, con liquido fino a tre dita sopra l'angolo scapolare; quando io vedo il malato, il 23 luglio 1923, alla base destra notevole riduzione di suono con murmure indebolito, con sfregamenti a tipo cuoio. Il malato è aumentato di 10 Kgr.; radioscopicamente la

Radiografia I (V. Osman).

base del polmone destro è fortemente e uniformemente velata, l'ombra dell'ilo immutata, per grandezza; da essa si dipartono tralci che vergono verso la base e verso l'apice.

Nel novembre 1923 persiste la riduzione di suono alla base destra immutata; radioscopicamente, l'ombra dell'ilo, immutata per forma e grandezza, con contorno però più sfumato che si continua senza limite netto con la velatura basale (V. Radiogr. I).

Nel marzo 1924 è colpito da lieve attacco influenzale: esame dell'espettorato negativo; nel mese di aprile 1924 deperisce, è diminuito di 5 Kgr., l'ombra dell'ilo è meno intensa ed in essa si possono distinguere nettamente tre punti calcificati più intensamente oscuri.

Nell'ottobre 1924 lieve elevazione febbrile, nel pomeriggio tosse, lievissima emoftoe. Esame dell'espettorato negativo (antiformina). L'opacità dall'ilo si estende verso la regione sottoapicale destra. Nel febbraio e marzo 1925 nulla di mutato. Nell'ottobre 1925 l'ombra rotonda dell'ilo si può dire scomparsa e

sostituita da tre punti di calcificazione con velatura più intensa nell'ilo; il diaframma ha ripreso in gran parte la sua mobilità.

Nel gennaio 1926 nuova febbretta serale e lieve emoftoe: *l'esame dell'espettorato è positivo per il bac. di Koch.* Rivedo il malato nel marzo e nell'aprile 1926 persiste un'ombra a ventaglio dell'ilo destro con 3 punti di calcificazione, non fatti nuovi radiologici ed ascoltatori.

L'espettorato esaminato a più riprese e con preparati eseguiti previo trattamento antiformico, *riesce negativo.* Nel mese *di maggio, l'espettorato nuovamente positivo,* con scarsissimi bacilli di Koch.

Rivedo il malato nell'ottobre 1926; sta bene, è aumentato fino a 82 Kgr. dai 69 originari. Immutato l'esame radiologico; clinicamente è appena percettibile la riduzione di suono alla base di destra e la lieve limitazione dell'espansione diaframmatica. Nel gennaio 1927 e due mesi fa il paziente sta ancora bene; non ha tosse, l'unica traccia che residua è una opacità lieve che parte dall'ilo destro e si irradia verso la parte esterna (ascella destra).

CASO II. — M. Alessandro, di anni 20, studente.

Negativa è l'indagine anamnestica familiare, come negativa l'indagine personale: ha avuto le comuni malattie esantematiche. Non è stato mai un soggetto robusto, ma non ha avuto malattie degne di nota.

La malattia si iniziò nella terza decade di gennaio. Malessere, febbre, qualche dolore diffuso agli arti, muscolari e articolari, qualche dolore nucale. Raramente brividi di freddo, non sudori. Il medico curante in vista della febbre continua, prescrisse urotropina alla dose di 2 gr. al giorno. Il 27 gennaio sopravvenne sindrome cistitica violenta, con ematuria.

Vidi il malato in tale occasione per la prima volta.

Longitipo, magro, piuttosto pallido; temperatura intorno ai 38°, polso piccolo frequente a pressione bassa, respiro di frequenza leggermente aumentata. L'esame del torace, oltre alle note costituzionali (torace lungo un po' piatto), nulla presenta di notevole alla percussione, all'ascoltazione, alla palpazione. Minutamente osservai gli apici, sono alla stessa altezza con murmure normale, non riduzione di suono lungo la colonna vertebrale; nessun segno di malattia mediastinica, i margini polmonari inferiori si espandono largamente ed egualmente. Il cuore è nei limiti: la punta al quinto spazio sull'emiclaveare; il cuore destro non raggiunge la margino sternale destra; toni netti, azione cardiaca frequente, ritmica. L'addome è avvallato, non ingrossato il fegato, la milza si palpa a livello dell'arco costale, aumentata di consistenza, in alto alla settima costola. Micropoliadenia di tutte le stazioni, comprese le regioni ascellari.

Per la temperatura alta continua senza segni di localizzazione, per il lieve tumore di milza, si praticano le sierodiagnosi per il tifo, paratifo A, paratifo B, per il m. melitense. Il resultato è negativo.

L'esame dell'urina dà: lieve albuminuria e presenza in modica quantità di sangue, non elementi renali. L'esame bacterioscopico per la ricerca del bac. di Koch è negativo, si inocula in una cavia il sedimento; la cavia, sacrificata dopo un mese, è indenne da tubercolosi.

Nella formula leucocitaria si nota lieve predominio dei linfociti; negativa la ricerca di parassiti malarici.

La febbre continua con lo stesso tipo continuo remittente irregolare; le condizioni generali sono invariate, si pratica l'emocultura in brodo-siero con resultato negativo. L'ematuria, sospesa l'urotropina, si dilegua rapidamente e l'esame delle urine è negativo.

Il paziente ha disappetenza, si nutrisce poco, dimagra. Compare lieve dolenzia nucale e accenno al Kernig; manca qualunque altro segno di localizzazione meningea, e, dopo pochi giorni, anche il dolore nucale e l'accenno al Kernig scompaiono. La temperatura, continuo-remittente, dura tutto il gennaio, il febbraio fino alla prima decade di marzo, quando essa diviene intermittente quotidiana; le condizioni del paziente migliorano, si nutrisce meglio, può alzarsi; ma la sera la temperatura raggiunge talora anche i 39°.

Può essere eseguito l'esame radiologico: l'esame radioscopico del torace

dimostra chiari i campi polmonari apicali e basali, le escursioni diaframmatiche ampie ed eguali; l'ilo destro è occupato da una grossa ombra rotonda della grandezza di un mandarino ad opacità uniforme con margine ciclico; da essa si diparte qualche tralcio che volge verso la regione sottoapicale destra. Nei mesi di aprile e maggio il malato può alzarsi, ma le febbri non più misurate, non scompaiono mai completamente. Verso la fine di maggio, a distanza di cinque mesi, dall'inizio della malattia, compaiono i segni di pleurite essudativa destra. (V. grafica I).

Il paziente è curato in clinica privata, si procede dal medico curante a ripetute introduzioni di ossigeno con toracentesi ripetute. Il liquido si riproduce e, a malgrado che la temperatura accenni a esaurirsi, le condizioni generali peggiorano; il liquido diviene torbido e muore il 4 settembre a distanza di 8 mesi dall'inizio della malattia.

Caso III. — G. Maria, di anni 14. Nata a termine, non ricorda malattie degne di nota. Nulla nell'anamnesi familiare: nella sua famiglia non esistono malattie e tare particolari.

Entra in ospedale il 23 maggio 1926, e racconta che da un mese circa ha febbre elevata. La malattia insorse acutamente in pieno benessere, con febbre continuo-remittente; si accompagnò a senso di stanchezza generale, talora a lievi sudorazioni, senza brividi. Cefalea lieve, appetito discreto, alvo normale. Ogni tanto tosse stizzosa con espettorato mucoso.

È soggetto ben conformato di tipo medio con stato di nutrizione buono, sanguificazione scaduta. Non presenta esantemi, le tonsille sono grosse con leggero velamento, non segni di laringite. Temperatura 39°, polso 120, respiri 37. L'esame del torace ben conformato, simmetrico, non mostra rilievi anatomici e funzionali morbosi. Percussione: suono normale; margini che si espandono benissimo; apici alla stessa altezza; murmure vescicolare normale. Non variazioni morbose della percussione vertebrale. Il cuore è nei limiti normali; toni netti, tachicardia. Addome di volume normale, organi ipocondriaci non ingranditi, micropoliadenia di tutte le stazioni linfatiche; ganglio discretamente grosso sull'ascella destra.

Negativo l'esame delle urine, negativa la reaz. Wassermann. Sierodiagnosi per tifi, paratifi e melitense negativa; negativa l'emocultura; all'esame batterioscopico del faringe presenza di un simil difterico, che non si sviluppa nei terreni di Löffler.

L'espettorato è mucoso, e negativo per il bac. di Koch. Cutireazione negativa.

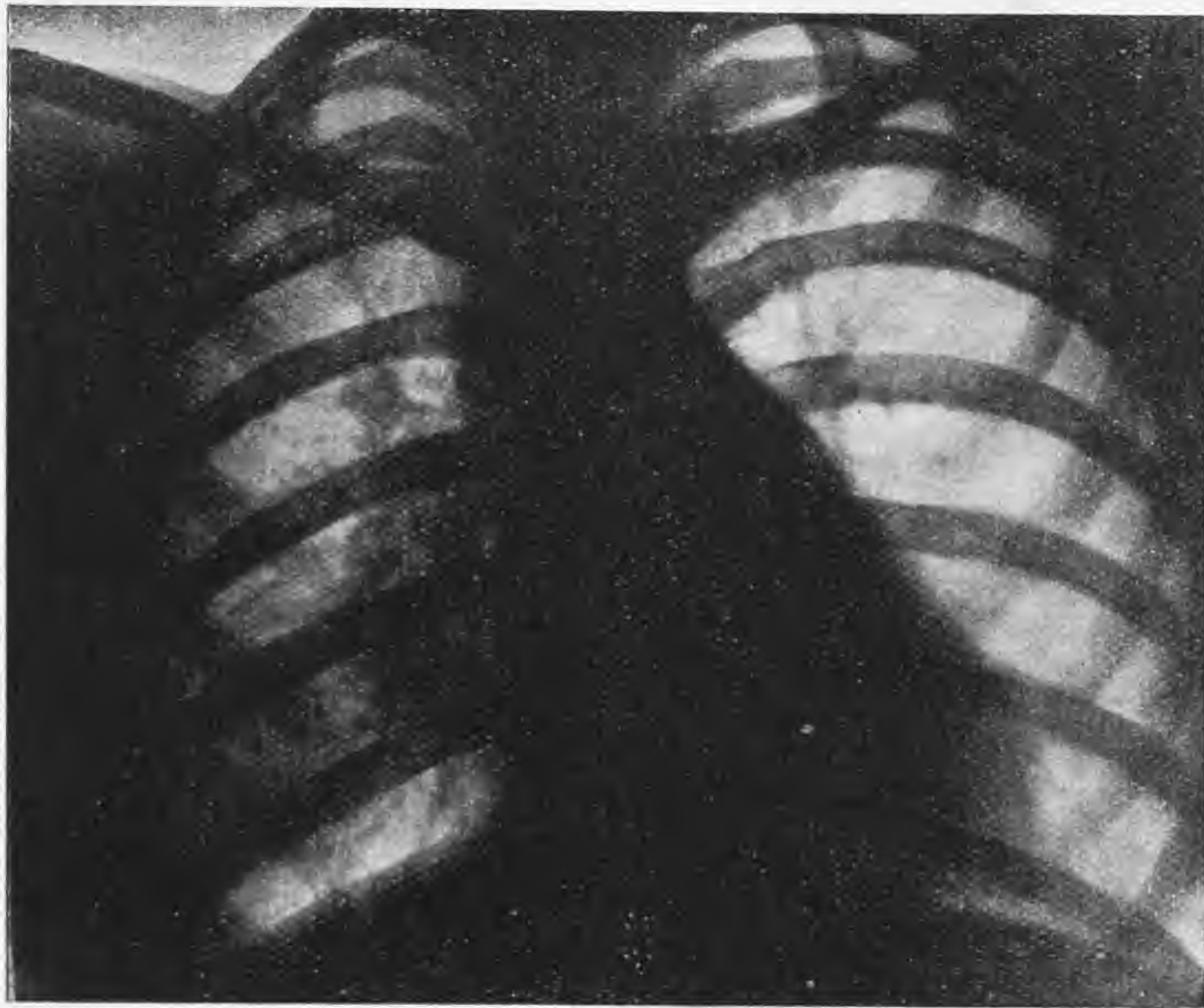
La malata, in condizioni generali piuttosto buone, ha febbre continuo-remittente quotidiana (2ª curva febbrile). Durante la febbre qualche volta cefalea, nelle remissioni sudorazione leggera. (Vedi grafica II).

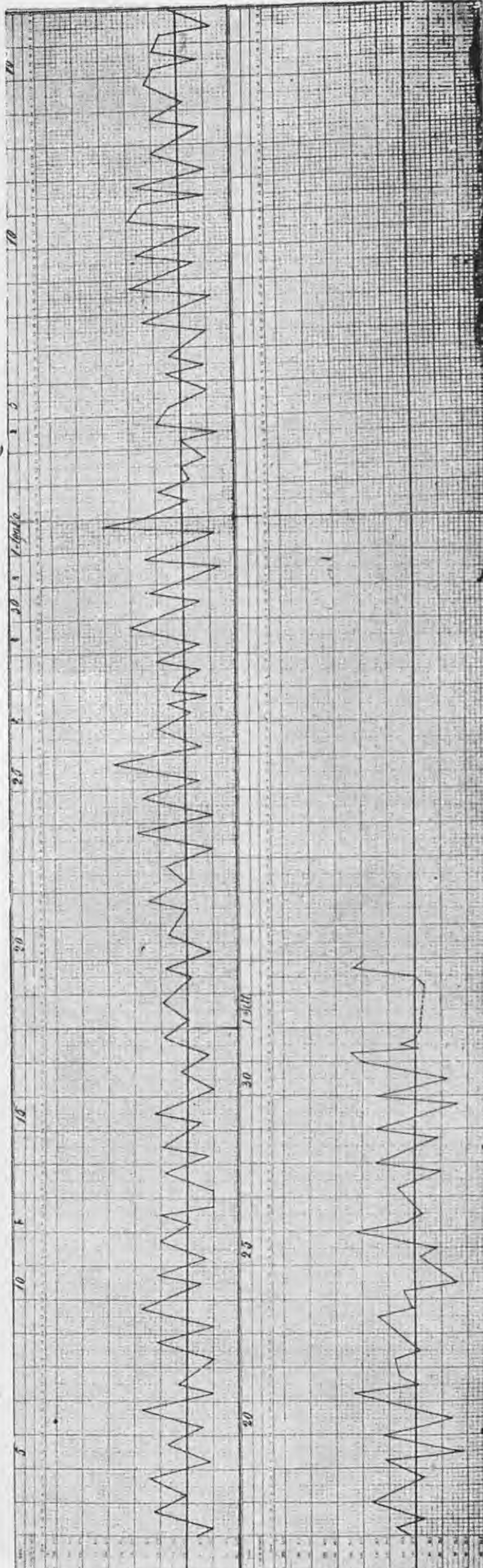
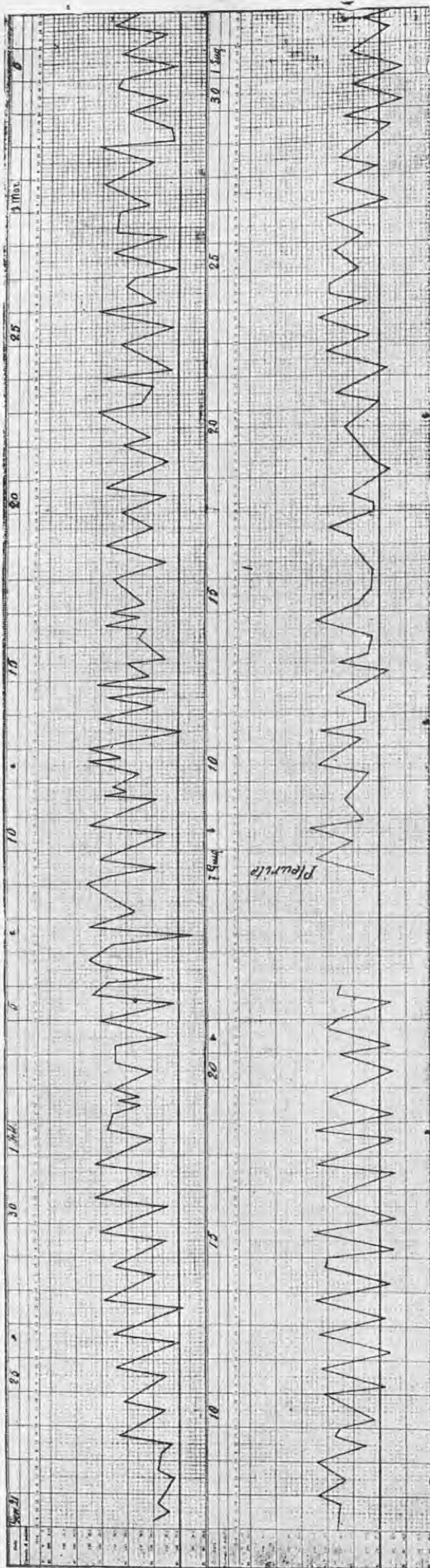
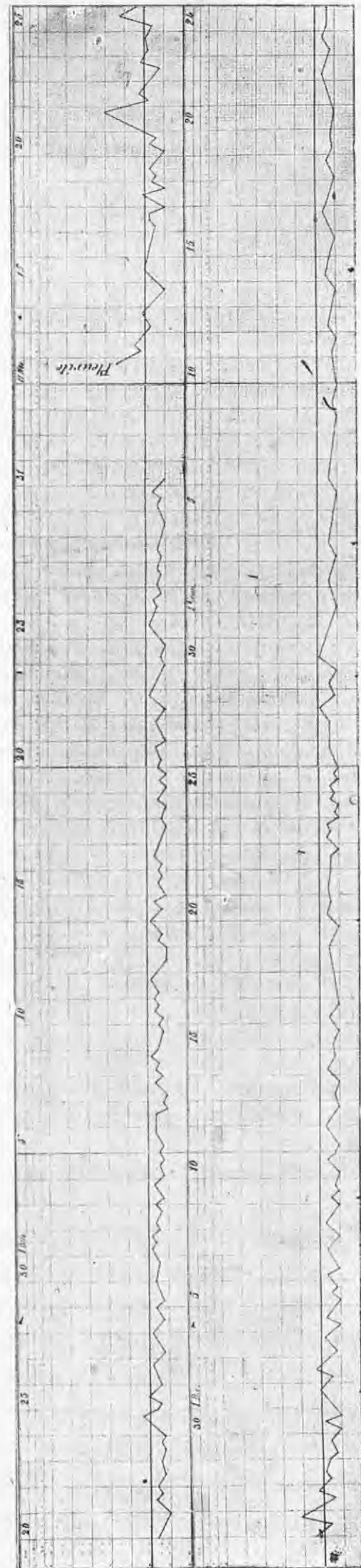
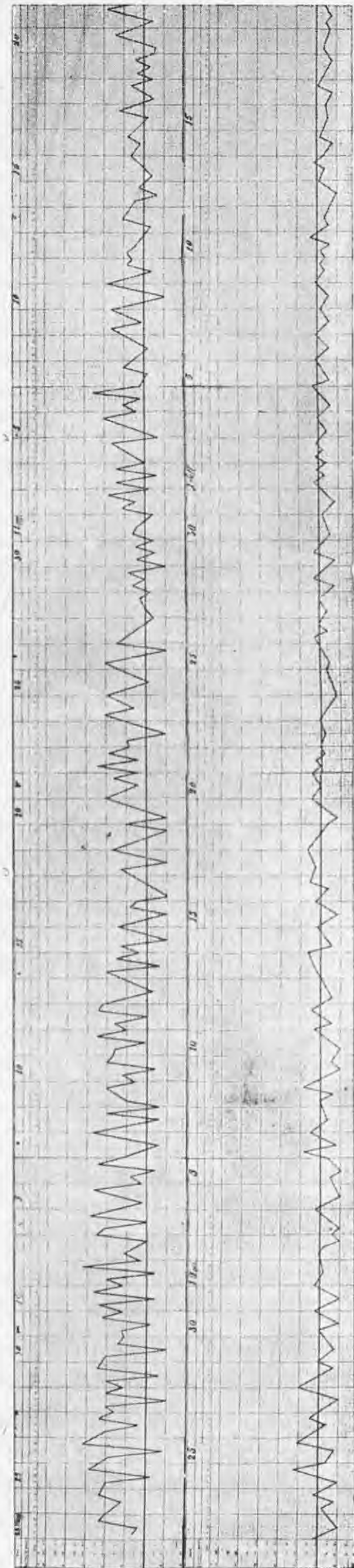
Ripetute le sierodiagnosi e l'emocultura dànno resultato negativo.

Si ripete la cutireazione che dà resultato positivo; negativa però la reazione di Besredka per la deviazione del complemento. La somministrazione di antitermici (antipirina - maretina) abbassa di poco la temperatura. Si pratica l'esame radioscopico e radiografico del torace. (II-III radiografia).

Nulla a carico degli apici, le basi polmonari normali, si espande bene il polmone sia a destra che a sinistra; mobilità diaframmatica e seni pleurici normali. In corrispondenza dell'ilo destro si nota un'ombra della grandezza di una mela, a contorno ben netto nella parte inferiore, sfumata nella parte superiore. La densità dell'ombra è più intensa nella parte inferiore dove è uniforme, meno densa con punti più intensamente oscuri nella zona superiore. Dalla parte media si parte un'ombra filiforme nella posizione frontale, che diviene triangolare nella posizione laterale con base mediastinica e apice ascellare (pleurite secca).

L'esame del sangue dà: leucociti 14200; nella formula leucocitaria 66 % di polimorfonucleari, 24 % di linfociti piccoli, 4 % di linfociti grandi (2 per cento di linfociti) 5 % mononucleati, 1 % forme di passaggio.

Dopo l'esame radioscopico, che richiama l'attenzione su una grossa adenopatia dell'ilo con zona di infiltrazione periglandulare e zona pleuritica secca

Radiografia II (G. Maria).

Radiografia III (G. Maria).

Grafica I (M. Alessandro).

Grafica II (G. Maria).

interlobare, l'attenzione dell'esame clinico è rivolto ripetutamente alla metà destra del torace all'esame della colonna vertebrale, ma nessun segno morboso è dato di mettere in rilievo.

Il 9 luglio (dopo 2 mesi e mezzo dall'inizio della malattia) quando la febbre ancora persisteva sebbene un po' diminuita per grado, l'ammalata cominciò ad accusare dolore alla spalla destra, ma l'esame clinico nulla permetteva di notare a carico del polmone e della pleura sia all'esame della base, che della zona vertebrale e paravertebrale destra.

Ai primi di agosto le temperature scendono al normale, con piccole elevazioni febbrili, serali, il dolore alla spalla destra che ha infastidito la paziente durante tutto il mese di luglio è quasi cessato; l'esame radioscopico è immutato, il 2 agosto si ascolta qualche sfregamento sottile serico alla base del polmone destro e l'escursione polmonare è leggermente limitata. L'esame dell'espettorato negativo. L'8 agosto compare una tumefazione della glandula sopraclaveare destra grande quanto una nocciuola indolente, senza segni infiammatori cutanei.

Gli sfregamenti divengono più estesi verso la fine di agosto e la temperatura si rialza leggermente. Poi tutto scompare: le condizioni della paziente migliorano progressivamente e rapidamente; cresce il peso del corpo, la nutrizione e la sanguificazione migliorano con un senso di vero benessere, la temperatura, costantemente controllata, resta sempre sotto i 37° gradi. Nella previsione di una pleurite essudativa si tiene in osservazione la paziente fino al 30 ottobre: da più di un mese non si ha elevazione della temperatura, la malata ha guadagnato 10 Kgr. di peso, si dimette, ma l'esame radiologico del polmone è immutato.

La paziente rientra nell'ospedale il giorno 11 nov. dopo 11 g. dall'uscita. Essa racconta che 5 giorni prima è stata colpita da febbre elevata con brivido e cefalea, dolore trafittivo alla base dell'emitorace destro; la febbre è rapidamente diminuita, non così il dolore che si accompagna a dispnea e a tosse secca.

All'ingresso nell'ospedale lo stato di nutrizione e di sanguificazione sono scadute, il sensorio integro, il decubito indifferente, la temperatura a 38°.4, il polso frequente ritmico, a pressione bassa. Nell'emitorace destro, che si espande meno del sinistro, riduzione di suono, che giunge fino ad un dito sopra l'angolo scapolare, con murmure indebolito, con fremito scomparso. Nulla nel resto. La puntura esplorativa ricava liquido citrino leggermente torbido con Rivalta positiva, con albumina 5 % con sedimento costituito quasi esclusivamente da linfociti.

La temperatura scende, il liquido aumenta lentamente e il 20 nov. si estraggono 250 cmc. di liquido.

Dopo un periodo di tregua il liquido riaumenta, raggiunge l'angolo scapolare, poi lentamente diminuisce, e il 30 gennaio la malata può lasciare l'ospedale con lieve riduzione di suono alla base destra senza liquido. L'esame radioscopico dimostra ancora l'ombra dell'ilo immutata e lieve opacamento del l'ambito polmonare destro d'origine pleuritica.

I nostri malati presentano note in comune che meritano di essere illustrate.

L'età dei tre pazienti si aggira dai 14 ai 20 anni, si tratta cioè di tre *adolescenti*. Nella *storia familiare* e nella *storia personale* manca ogni tara tubercolare in qualunque forma. La malattia *insorge acutamente* o con le note di una *infezione acuta febbrile* che in due dei casi si accompagna a lieve tumor di milza. Come tale decorre senza che l'esame clinico possa mettere in rilievo alcun segno di localizzazione. Non roseola, nessun disturbo a carico di nessun organo od apparato.

In tutti e tre la diagnosi clinica si volge in primo tempo verso le malattie più comuni febbrili: tifo, paratifi, melitense, malaria. Lo stato dei malati co-

stretti a letto, non consente ricerche immediate radioscopiche, le quali si possono compiere in due malati tardivamente, in uno solo precocemente.

Tutte le indagini (sierodiagnosi, emoculture, esame morfologico del sangue) sono negative, ripetutamente; la negatività di esse e il decorso febbrile prolungato (da due a circa quattro mesi) fa pensare che la causa possa essere una infezione tubercolare generalizzata o sotto forma di miliarica o sotto forma di tifobacillosi. Su questa ultima diagnosi si ferma l'orientamento quando la sindrome clinica volge verso apparente guarigione, e negative si mantengono le indagini.

Ma l'esame radioscopico rivela in tutti e tre i casi una particolare nota comune, che mostra la caratteristica di una localizzazione: Una ombra intensa della grandezza da un mandarino ad una arancia, che occupa l'ilo destro, e che si può sicuramente interpretare come adenopatia dell'ilo con segni di periadenite pleuropolmonare.

In tutti i tre casi, quando la febbre si esaurisce e il benessere ritorna, segue, a distanza variabile di tempo, da pochi giorni, a sei mesi *una pleurite essudativa destra*, nello stesso lato cioè della lesione dell'ilo radioscopicamente osservata.

In uno dei pazienti la malattia, propagatasi come negli altri nella zona periilare polmonare, provoca emoftoe ed intermittente eliminazione di bac. di Koch

Noi ci siamo imbattuti evidentemente in una particolare categoria di malati, che vanno isolati allo scopo della diagnosi e della prognosi dagli altri malati di tubercolosi. *Essi si presentano con le note cliniche comuni di una tifobacillosi che volge a guarigione, di una pleurite specifica che sorge tardivamente; hanno in comune una nota radiologica, la lesione dell'ilo polmonare destro* (grande adenopatia con periadenite); *in tutti la localizzazione tardiva pleurica non è indifferente, colpisce lo stesso lato destro, ed avviene per diffusione linfatica.*

L'analisi delle note comuni enumerate può rendere più chiaro e riconoscibile il quadro illustrato.

La tifobacillosi.

Il quadro clinico della malattia generale è quello della tifobacillosi classica: insorge la malattia febbrile con inizio acuto, senza segni clinici di localizzazione, con i segni di una malattia generale. Febbre alta continuo-remittente, o fortemente remittente, d'ordinario senza o con lievi brividi, senza o con scarsa sudorazione. Non ha la febbre un tipo speciale a settenari, anzi presenta qualche irregolarità nel decorso, nelle elevazioni e nelle discese; febbre prolungata, monotona che si associa a lieve tumore di milza e a nessun altro segno; che nel lungo decorso di 2-4 mesi autorizza prima del sospetto di malattia tubercolare, alle diagnosi più comuni: tifo, paratifi,

melitense, malaria. Lo stato generale si mantiene discreto o eccezionalmente buono, sì da ricordare quei casi di melitense, che, al di fuori della febbre, e del dolore agli arti e alla nuca, di null'altro si lamentano. L'esame del torace è particolarmente negativo; l'insistenza dell'indagine semeiologica non porta a resultati proficui per la diagnosi. Mancano disturbi subbiettivi ad eccezione di qualche colpo di tosse nell'acme febbrile; raramente dolori toracici e sempre tardivi; nessun dato apprezzabile nei ripetuti esami delle regioni ilari e vertebrali. A giudicare dal numero dei segni sembrerebbe che la diagnosi di adenopatia mediastinica e dell'ilo fosse ricca di mezzi semeiologici diagnostici; a giudicare dall'esperienza diretta sul malato adulto, anche quando l'esame è guidato dall'indagine radioscopica, si deve concludere che la diagnosi sfugge ai comuni mezzi d'indagine fisica, *i segni sono poco dimostrativi nei bambini stessi, sono assai infedeli nell'adulto.*

L'infezione febbrile si esaurisce, senza che un dato clinico chiarisca la situazione. La localizzazione pleuritica e talora polmonare viene tardivamente quando già la malattia sembrava guarita ad illuminare il quadro morboso, ma essa può perfino essere preveduta, se l'esame radiologico ha messo in evidenza il secondo fattore, la tubercolosi dell'ilo.

La tubercolosi dell'ilo.

La tubercolosi dell'ilo è glandulare nella sua espressione più imponente. Sono in generale più glandule della sede tracheobronchiale, che appaiono enormemente ingrossate, *sì da simulare un vero tumore dell'ilo.* In tutti i miei casi sono le glandule tracheobronchiali *dell'ilo destro.* È noto che l'adenopatia destra è la più frequente: Naegeli la trovò 17 volte a destra, 6 volte a sinistra, Piery e Jacques, Hutinel, Barbier, Cuneo, Devoto hanno confermato. L'ombra dell'ilo raggiunge il volume di una mela, di una piccola arancia; è assai densa quasi uniforme all'inizio con margine rotondo policiclico. Nel decorso ulteriore l'ombra può attenuarsi mettendo in evidenza nuclei d'ombra più densi e punti di calcificazione; lascia in seguito trasparire la struttura dell'ilo; si può dileguare infine lentamente sostituita da una velatura a cui parteciperà la pleura basale.

La lesione però non si limita alle glandule. La *pleura* può essere contemporaneamente interessata: nel terzo caso già la pleura appare colpita e ne è prova il triangolo che sembra occupi lo spazio interlobare, precede la pleurite essudativa qualche sfregamento alla base destra. Può essere colpito il *polmone* nel suo parenchima (sfumatura intorno alla zona intensamente oscura) e provocare emoftoe, ed intermittente eliminazione di bac. di Koch. Radiologicamente adunque tubercolosi dell'ilo ad inizio adenopatico, con prevalenza glandulare, ma tutto l'ilo è invaso: *glandule, pleura, parenchima polmonare.*

Localizzazione pleuritica.

È questo il terzo punto nella caratteristica figura del malato, è l'episodio tardivo, che conferma la natura della localizzazione dell'ilo e segna

il lento progresso dell'infezione tubercolare. La pleurite è sempre essudativa, e l'essudato presenta segni non dubbi di essudato tubercolare. La pleurite insorge quando la malattia sembrava guarita e si localizzava nello stesso lato della tubercolosi dell'ilo; essa non è cioè un punto di localizzazione indifferente ma l'espressione della diffusione per via linfatica del processo morboso. Il suo decorso può essere breve e volgere rapidamente in guarigione, può anche come in uno dei nostri casi volgere e condurre il malato ad esito letale. La localizzazione polmonare nei nostri casi ha assunto decorso lento.

Non solo il quadro clinico, ma il modo di insorgere, il decorso, il reperto radiologico, la complicanza pleuritica, con la sua cronologia, caratterizzano la figura del malato.

*
* *

I miei malati si sono comportati nel modo di reagire del tessuto linfatico dell'ilo *come tre bambini*: smisurata adenopatia, e febbre a tipo tifoso; ma l'adenopatia è rimasta muta all'esame clinico e solo l'esame radiologico l'ha messa in evidenza. La figura del malato è talmente tipica, che nel terzo caso la previsione della pleurite essudativa ha avuto sicura conferma.

Il concetto diagnostico di tifobacillosi non ha potuto resistere alla evidenza dei fatti e alla critica più elementare. Il tipo di lesione dell'ilo e il suo decorso sono stati sufficienti elementi per spiegare la malattia febbrile e il lungo decorso con note di malattia generale e senza segni di sofferenza a carico di organi.

Ho voluto rileggere la casistica di Landouzy: parecchi suoi casi si sovrappongono ai miei per sindrome clinica, per decorso, per l'età dei soggetti (adolescenti) nei quali si è svolta. Mi è venuto il sospetto che molti, se non la generalità dei casi, definiti da Landouzy nel 1891 per tifobacillosi potessero essere l'espressione di una tubercolosi dell'ilo. Non solo la incidenza clinica delle note dettate da Landouzy mi induceva al sospetto, ma la conoscenza di sindromi di tifobacillosi riportate all'adenopatia dell'ilo, nei bambini. Ricordo l'esperienza di Aviragnet e Tixier i quali avevano già osservato che la sindrome clinica che risponde alla tifobacillosi di Landouzy può essere *nel bambino* espressione di una tubercolosi localizzata, ma non apparente, dei gangli mediastinici, che non diviene apprezzabile se non in capo a qualche settimana, come *ganglio tumore mediastinico*, grosso ganglio caseoso solitario. Aviragnet stesso scrive che « la tifobacillosi la più tipica, di forma grave, di media intensità o attenuata è l'espressione di una tubercolosi che può restare localizzata e più frequentemente d'una adenopatia mediastinica percettibile il più spesso nel periodo di decremento della malattia ».

Guidato dalla suggestione dei miei casi negli adolescenti, dei casi di Aviragnet nei bambini, ho cercato il reperto caratteristico radiologico negli altri otto casi studiati, durante questo stesso periodo, nella Clinica medica di Roma. In essi alla sindrome di tifo bacillosi non ha corrisposto in ripetuti

esami radioscopici l'adenopatia tumore, ma la ordinaria piccola adenopatia latente e la sindrome si è svolta grave o attenuata senza la possibilità di scoprire una qualsiasi localizzazione.

Non la generalità dei casi di tifobacillosi adunque è determinata da localizzazioni glandulari dell'ilo, ma tra le sindromi di tifobacillosi ne esistono non solo nei bambini, e il fatto era noto, ma anche negli adolescenti alcune le quali sono l'espressione di una tubercolosi florida dell'ilo polmonare.

Le nostre constatazioni autorizzano adunque ad isolare una sindrome clinica tifobacillosi che *clinicamente* non si differenzia da quelle descritte da Landouzy, *che non rappresenta una infezione generalizzata ma una infezione dell'ilo polmonare; si svolge negli adolescenti, nei quali la reazione glandulare riproduce i caratteri delle adenopatie dell'ilo dei bambini; ha lungo decorso; è seguita da una pleurite essudativa che colpisce lo stesso lato dell'adenopatia, talora anche il polmone nella zona periadenitica.*

*
* *

Ma i tre malati osservati, oltre che per l'interesse clinico (diagnostico e pronostico) offrono campo a considerazioni di non scarsa importanza, che investono il problema sempre assillante della localizzazione e dell'evoluzione particolare delle infezioni tubercolari.

Quelle da noi studiate infatti si differenziano dalle comuni localizzazioni per l'evoluzione, per il quadro e per la reazione locale. La grande adenopatia tracheo bronchiale, con o senza partecipazione dell'ilo, è infatti l'appannaggio delle tubercolosi infantili; nelle autopsie e nelle ricerche radiologiche la tubercolosi delle glandule ilopolmonari raggiunge percentuali tra le malattie tubercolari dell'infanzia, che salgono all'80, al 90 % (Comby, Hedren, d'Espine, Hamburger, Holt, Ghon, ecc.). Si può dire che non esiste tubercolosi infantile senza adenopatia tracheobronchiale più o meno considerevole. Nè basta; ma l'adenopatia della prima età diviene non solo esponente di infezione tubercolare, ma *malattia in sè* per l'importanza della reazione locale e perchè la malattia si svolge in un piccolo spazio non estensibile, in cui organi importanti sono respinti, compressi, alterati. Quindi *sindromi generali gravi da una parte, sindromi mediastiniche dall'altra.* L'età che distingue questo particolare modo di reagire del tessuto linfatico ganglionare va, secondo alcuni, da 18 mesi a due anni e mezzo (Parrot, Hutinel, Hervonet, ecc.), secondo altri giunge anche ai 4 anni (Calmette). La grossa adenopatia mediastinica aumenta di frequenza dal 2° anno e giunge al massimo fra i 6 e gli otto anni con (Ghon) o senza lesione polmonare (Rilliet e Barthez, Calmette, ecc.).

Nell'adulto invece, è notata, per concorde osservazione, la rarità delle grosse adenopatie e col controllo radioscopico e con l'indagine autoptica; anche recentemente Bernard e Ameuille, Rist, ecc., insistono su questo reperto.

Mentre a piccole lesioni polmonari nel bambino corrispondono grossi gangli, a lesioni gravi ed estese negli adulti corrispondono adenopatie minime. L. Bernard non ha riscontrato nelle autopsie degli adulti i grossi gangli caseosi del bambino, dall'aspetto di grossi marroni cotti; nelle autopsie di Widerhofer era già consacrato il fatto.

Se pur molti bambini colpiti da tale forma morbosa periscono per estensione della malattia, verso la quale l'organismo manifesta poca o nessuna difesa, non è escluso che essa possa guarire: sta il fatto che esse non si trovano nell'adulto. La forma più caratteristica dell'adulto è invece la tubercolosi polmonare, la tisi, acuta o cronica. Si costituiscono uno o più focolai di tubercolosi che hanno tendenza ad eliminare il loro contenuto, come fa ogni organismo infetto da tubercolosi nel quale si inoculi di nuovo il bacillo di Koch (fen. di Koch).

Questo particolare modo di comportarsi del bambino e dell'adulto di fronte all'infezione tubercolare è stato il fondamento per la concezione modernamente più caldeggiata, se pur da tutti non accettata, che le differenze dipendono dalla reazione diversa da parte dell'organismo, nuovo o reinoculato. Quando infatti, dicono i sostenitori di questo modo di vedere, l'adulto presenti alla infezione tubercolare nelle condizioni identiche di verginità all'infezione, come il bambino, i fenomeni clinici e biologici che ne sono il fondamento, assumono, ripetendone il quadro, i caratteri della tubercolosi infantile, per localizzazione, per decorso, per gravità, per complicazioni.

Esisteva già la cognizione del grave quadro e decorso che la tubercolosi poteva assumere tra le popolazioni nuove (Metchnikoff, Sanarelli, Calmette, Vargas, Burnet e Tarassevich, Commins, Mouchet, Ziemann, Sergent e Benoit, ecc.); durante la guerra il fenomeno è stato oggetto di studio accurato specialmente in Francia (Borrel, Broquet, Morenas, Roubier, Boinet). Borrel, dopo avere descritto accuratamente gli stadi ganglionare e polmonare, conclude col dire che la tubercolosi dei senegallesi ricorda la tubercolosi infantile.

A prima vista potrebbe sembrare che i nostri soggetti si possono inquadrare, sebbene adolescenti, e qualcuno adulto, *nella categoria dei nuovi inoculati e parificare la reazione a quella che si ha nei bambini.*

Ma i nostri soggetti, che non hanno tare familiari e non hanno precedenti morbosi familiari, presentano dati che vanno analizzati: essi hanno vissuto in grandi centri e in mezzo a popolazioni tubercolizzate; in due sono ben visibili punti di calcificazione, uno polmonare, uno con tre punti di calcificazione glandulare; essi non sono dunque nuovi all'aggressione tubercolare, non solo, ma la loro tubercolosi si differenzia dalla tubercolosi dei nuovi inoculati bambini o adulti. La malattia prevalentemente localizzata ai gangli dell'ilo, si diffonde lentamente per via linfatica alla zona polmonare periadenitica, alla pleura e si arresta senza generalizzazioni, senza assumere quelle forme fatalmente invadenti dei nuovi all'infezione, raggiungendo però le manifestazioni cliniche una dignità inconsueta.

L'infezione quindi pur rivestendo, per la reazione locale linfatica, la figura della tubercolosi infantile, per il decorso e per la diffusione, se ne differenzia sostanzialmente. Il tessuto linfatico, cioè, reagisce come quello di un bambino è vero, ma la tubercolosi trova difese costituite e si svolge come nell'adulto e nei vaccinati da precedenti inoculazioni.

Pur volendo ricercare con ogni diligenza analogie con la tubercolosi sperimentale, pur seguendo la traccia delle ipotesi più moderne sui nuovi infettati e sulle reinoculazioni, dopo avere riconosciuto che i nostri malati per la reazione locale, si comportano come dei bambini, noi dobbiamo dire che ogni parallelismo qui finisce e balzano differenze nel decorso, nella propagazione, nella gravità. I nostri malati cioè sono *degli infantili* nel tessuto linfatico, sono *degli adulti* nel modo di reagire degli altri tessuti al successivo decorso dell'infezione.

L'infantilismo del tessuto linfatico nella nostra concezione non è da paragonare o da assimilare agli altri infantilismi della patologia. Esso non rappresenta un arresto e una minorazione, ma la *conservazione delle proprietà difensive del sistema linfatico di fronte all'infezione tubercolare, proprie della prima età.* In effetti nella prima età il potere di fissazione dei globuli bianchi e del tessuto linfatico in genere contro l'infezione bacillare raggiunge il massimo di potenza. Così in essi si vedono scoppiare dei processi locali tubercolari, adenopatie, pleuriti, meningiti, peritoniti. Si può dire che, ad eccezione della meningite, per ragioni locali e di dignità dell'organo avvolto, tutte queste affezioni tubercolari comportano una grande quantità di guarigioni definitive. Negli adulti questo potere di fissazione contro il bacillo di Koch si indebolisce e alle tubercolosi localizzate degli organi linfatici o ricchi di tessuto linfatico si sostituiscono le tubercolosi più gravi come le polmonari, le renali, le intestinali, quelle degli organi genitali, con ripercussioni gravi dello stato generale.

Nei nostri malati non più bambini, è il tessuto linfatico glandulare, pleurico, che diventa sede di fissazione e di reazione anormale in confronto con l'età, anatomica e clinica. I nostri malati, che non erano nuovi all'infezione tubercolare, hanno avuto una manifestazione clinica così imponente e così caratteristica perchè in essi era una medesima base biologica, perchè *cioè il tessuto linfatico aveva conservato le proprietà del tessuto linfatico della prima età.*

Essi avevano in comune una netta linfocitosi nel reperto morfologico; ma per la dimostrazione di questa caratteristica proprietà biologica, infantilismo linfatico, sarà utile un ulteriore completo studio ematologico.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DIMOSTRATIVA DELLA R. UNIV. DI PADOVA
Direttore: Prof. G. A. PARI

Contributo allo studio della filtrabilità del virus tubercolare

per il dott. GIUSEPPE VASCELLARI, coadiutore.

In questi ultimi anni l'argomento della filtrabilità del Virus tubercolare ha richiamato l'attenzione degli studiosi.

Le ricerche fatte in proposito diedero alla maggior parte degli sperimentatori (Fontes, Vaudremer, Vannucci, Hauduroy e Vaudremer, Arloing, Dufourt e Malartre, Valtis, Durand e Vaudremer, Bezancon e Hauduroy, Durand e Charchanski, Zuccola, Negre e Bouquet, Verdina, ecc.) risultati confermanti il passaggio del virus tubercolare attraverso le candele porose; scarso invero è il numero di quelli (Philibert, De Potter, Montemartini, Dessy, Petragnani, Lombardo, Rossetti) che ebbero risultati negativi.

I materiali usati dai varii sperimentatori furono colture di bacilli di Koch trattate in vario modo, oppure materiale tubercolare nel quale la ricerca del germe specifico era risultata negativa. La cavia fu quasi sempre l'animale al quale venne inoculato il filtrato. Infatti detto animale è il più recettivo alla tubercolosi sperimentale, mentre in esso è piuttosto rara la tubercolosi spontanea.

Molte furono le critiche che vennero mosse agli studiosi della filtrabilità del virus tubercolare.

Infatti devesi spesso lamentare un deficiente controllo della integrità delle candele usate, un numero qualche volta troppo scarso di esperienze eseguite e sopratutto una mancanza quasi assoluta di descrizione delle varie tecniche usate. Ciò invero ha contribuito a far sì che detto argomento fosse trattato dai vari sperimentatori con tecniche differenti, cosicchè diversi furono i risultati ottenuti e poche quindi le esperienze di controllo.

Questo stato di cose così poco consono con l'importanza dell'argomento, era forse più accentuato circa due anni fa quando io, per consiglio del mio Maestro, ho intrapreso detto studio. Bisogna però riconoscere che i lavori pubblicati in questi due ultimi anni, specie da studiosi italiani, presentano una serietà indiscussa sia per il ragguardevole numero d'esperienze, sia perchè la descrizione della tecnica seguita è fatta in modo impeccabile.

Anche le indagini delle quali oggi mi propongo riferire i risultati, sono parte di un programma di lavoro piuttosto vasto, diretto appunto a portare un contributo allo studio della filtrabilità del virus tubercolare.

Quindi in questo lavoro esporrò solamente una parte della tecnica se-

guita e i risultati con essa ottenuti, tralasciando l'esposizione e la critica delle tecniche e dei risultati ottenuti dagli esperimentatori che mi precedettero.

A differenza della maggior parte degli studiosi dell'argomento, io, nei miei esperimenti, ho usato materiale sicuramente tubercolare (colture di bacilli di Koch). Ho assoggettato detto materiale a vari procedimenti aventi lo scopo, a mio modo di pensare, di rendere possibile il passaggio del virus attraverso i filtri candele.

Ho esperimentato perciò diluizioni di colture di bacilli di Koch nate di recente e colture vecchie di parecchi mesi; nell'uno e nell'altro caso ho cercato, si può dire, di fragmentare il bacillo sottoponendolo ad autolizzazione da uno a parecchi giorni in termostato a 37° con soluzione fisiologica sterile. Di tutte queste indagini non ho i dati completi essendo alcune d'esse ancora in istudio. Ho voluto però frattanto condurre a termine quel gruppo d'esperienze che, secondo me, doveva darmi i maggiori risultati, in quanto che in esse, oltre all'autolizzazione, s'univa l'invecchiamento della coltura.

Per le circostanze sopraccennate, non mi sarà possibile in questo mio primo lavoro stabilire quanto dei risultati ottenuti spetti ai due fattori sopraindicati.

Perciò mia precipua cura sarà per ora esporre chiaramente la tecnica seguita e dare una descrizione particolareggiata di quanto con il mio metodo ho ottenuto.

Tecnica di filtrazione. — In tutte le mie esperienze la filtrazione per pressione fu eseguita adoperando il noto apparecchio di Chamberland; la filtrazione per aspirazione usando un comune aspiratore ad acqua nel quale veniva interposto un manometro nel tratto di tubatura fra la pompa aspirante e l'apparecchio di filtrazione. Ho inoltre usato con lo stesso materiale tutta la serie di candele porose che furono esperimentate dagli autori che mi precedettero nell'argomento, anzi ho adoperato filtri da altri che io sappia mai esperimentati per questo genere di esperienze, quali le candele Chamberland B ed F. Ciò feci per poter stabilire fino a quale grado di porosità della candela era possibile che il virus tubercolare passasse. Bisogna però tener presente che oltre alla porosità del filtro, ha importanza notevole il metodo con cui viene effettuata la filtrazione, se per aspirazione o per pressione e sopra tutto come viene trattato il materiale che deve essere filtrato.

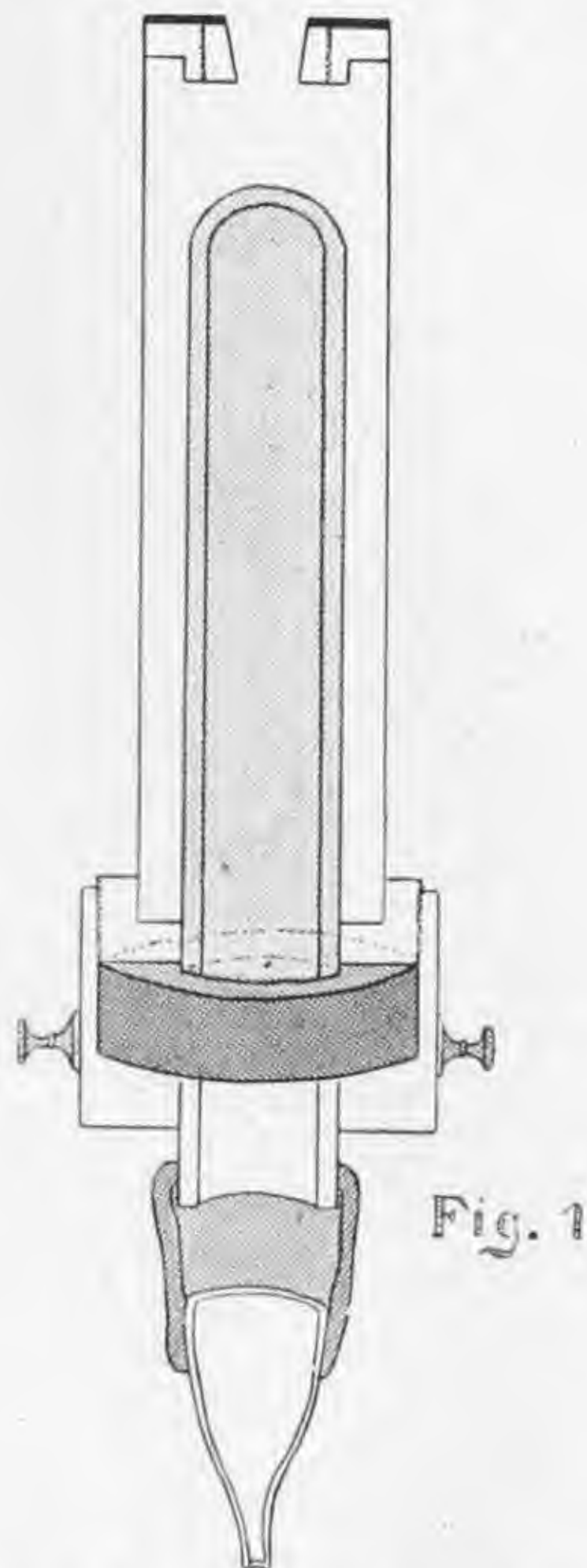
In questa serie di esperienze lo stesso materiale veniva filtrato a pressione attraverso candele Chamberland B. F. L_2 L_3 ed aspirato attraverso candele Berkefeld W e Chamberland L_2 L_3.

Le candele Chamberland B ed F sono foggiate secondo il vecchio tipo e si adattano benissimo all'apparecchio omonimo di filtrazione a pressione, mentre non sono molto adatte per la filtrazione ed aspirazione. Motivo per cui io le ho usate solamente a pressione.

Le candele Chamberland L_2 L_3 sono di un tipo nuovo ed hanno la forma

delle candele di Kitasato e possono essere adoperate sia per la filtrazione a pressione che per l'aspirazione; però quest'ultimo uso è il più indicato.

Esse sono di forma cilindrica, liscie, senza quindi intaccature o sporgenze e mancanti in corrispondenza dell'estremità aperta della caratteristica strozzatura a forma di capezzolo. Quindi, come ben si comprende, il loro uso per la filtrazione a pressione risulta non molto comodo. Ho cercato con successo di adattare dette candele alle esigenze della filtrazione a pressione con l'apparecchio di Chamberland, mettendo in corrispondenza dell'estremità libera della candela, la quale è verniciata a fuoco, un robusto anello di gomma che

Fig. 1

Virus filtrabile tubercolare.

veniva ad interporsi a perfetta chiusura fra l'estremità inferiore del cilindro porta-candela dell'apparecchio e la vite che lo chiude. (Vedi fig. N. 1).

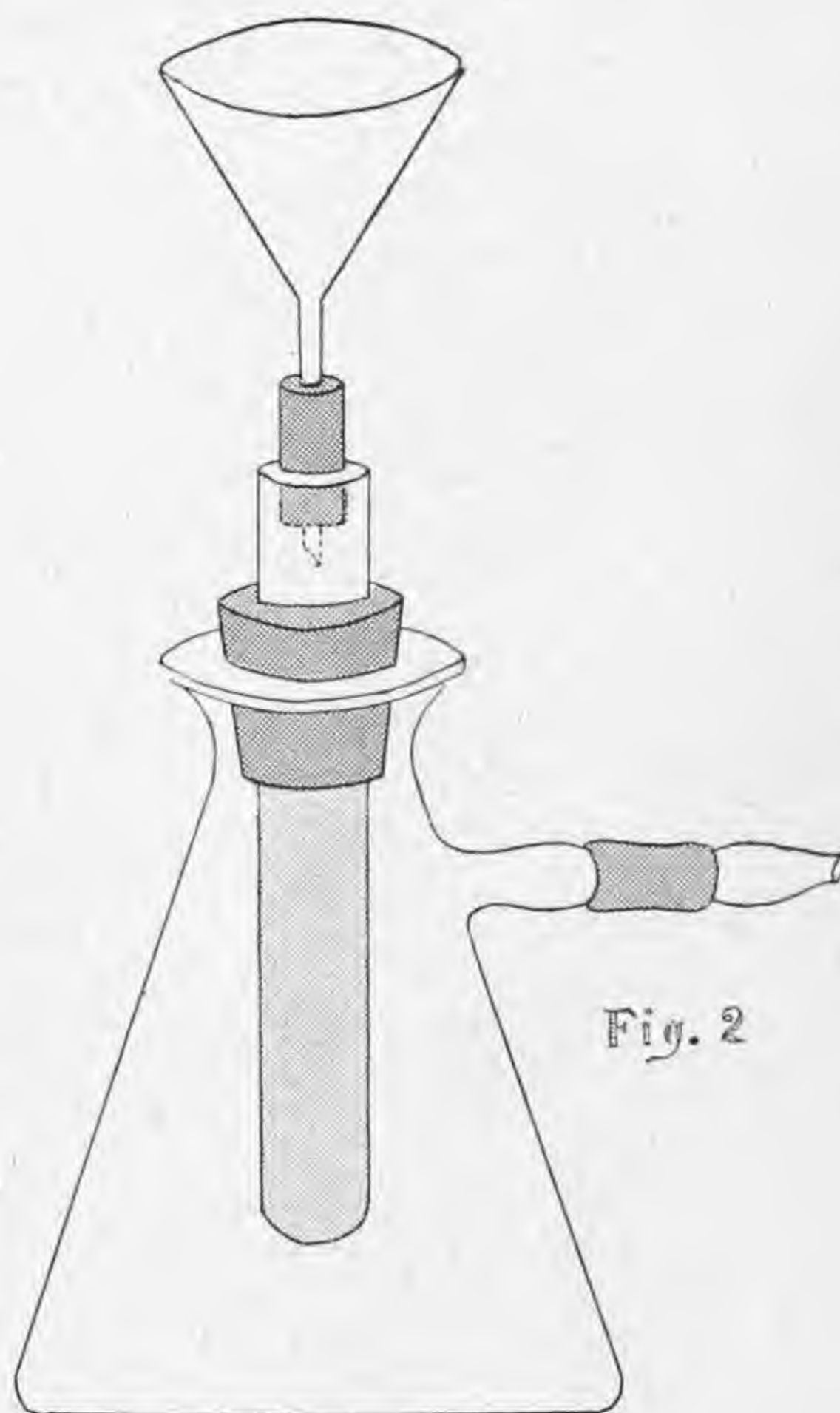
L'inquinamento del filtrato non è possibile purchè si effettui la raccolta di esso usando il solito dispositivo composto di un tubo di gomma che abbraccia l'estremità libera del filtro candela e si prolunga in basso con un beccuccio di vetro che pesca nel recipiente sterile di raccolta.

La filtrazione ad aspirazione fu eseguita con candela Berkefeld Lilliput W che, come è noto, fu costruita per questo solo uso.

L'aspirazione attraverso candela Chamberland L_2 L_3 fu effettuata usando le solite bottiglie da filtrazione aventi una tubatura laterale ad angolo retto in prossimità del collo. La tubatura laterale serve a dare attacco ad un filtro

a cotone e questo ad un robusto tubo di gomma destinato a mettere in comunicazione la boccia da aspirazione con il manometro e la pompa a caduta d'acqua. La candela introdotta con l'estremità chiusa nella bottiglia di filtrazione veniva fissata in prossimità del collo mediante un robusto tappo di gomma. Il materiale che doveva essere usato veniva accompagnato mediante un imbuto nell'interno del filtro ed aspirato. (Vedi fig. N. 2).

Le candele ed i recipienti relativi venivano sterilizzati in autoclave per m' 40 ad 1 1/2 atmosfera.

Fig. 2

Virus filtrabile tubercolare.

In questa serie di esperienze tutte le candele furono adoperate per la prima volta.

Isolamento del bacillo di Koch. — Le colture di bacillo di Koch da me usate furono isolate da espettorati di individui affetti di tubercolosi polmonare aperta e ricoverati nel Reparto di Patologia Medica.

Il metodo d'isolamento seguìto fu quello già dal Petragnani descritto nel 1923 (*Lo Sperimentale,* LXXVII, fasc. 1-2, pag. 102, 1923). Mi corrispose sempre ottimamente sì da credere inutile seguire le ulteriori modificazioni apportate dall'A.

Terreni di coltura usati. — I terreni usati furono quelli del Petroff e del Petragnani.

Per il terreno di Petroff ho seguito la tecnica originale, per quello del Petragnani ho, nella maggior parte delle mie esperienze, applicato il metodo descritto dall'A. la prima volta (vedi sopra loco citato).

Il terreno Petragnani può essere equiparato a quello del Petroff per precocità e per sviluppo rigoglioso delle colture, lo supera per l'esecuzione molto più semplice.

Le ulteriori modificazioni della tecnica di detto terreno apportate dall'A. (*Bollettino Istituto Sieroterapico Milanese*, vol. V, fasc. III, pag. 173, 1926) non mi hanno molto bene corrisposto. Infatti se l'inquinamento della coltura in detto terreno così modificato è reso meno possibile per l'aggiunta di una maggiore quantità di verde di malachite, s'osserva però che il bacillo di Koch si sviluppa con notevole ritardo e più stentatamente.

Tecnica seguita nelle esperienze. — In questo gruppo di esperienze ho adoperato una coltura di bacillo di Koch vecchia di 215 giorni che aveva subìto otto trapianti. Sette furono i tubi di coltura usati, sei Petroff ed uno Petragnani.

Le patine di dette colture vennero diluite con cc. 600 di soluzione fisiologica sterile al 9 %.

Detto liquido posto in termostato a 37° in un recipiente sterile contenente delle palline di vetro subì una volta al giorno un energico scotimento per tre dì; al terzo giorno detto materiale si presentava d'aspetto uniformemente torbido, non molto denso, avente ancora al fondo qualche frustolo di patina. Poco prima della filtrazione ho aggiunto alla massa del liquido una patina di b. prodigioso ed una di b. piocianeo.

Ho scelto questi due germi di controllo per saggiare l'integrità dei filtri, data la loro facilità ad essere riconosciuti e la loro grandezza.

S'intende che qualora il filtrato mi risultava inquinato per il passaggio di detti germi, il che mi è successo raramente, l'esperienza veniva annullata e a suo tempo rifatta.

Con il filtrato ho insemenzato:

2 provette di brodo
2 » » agar
2 » » agar glucosato glicerinato
2 » » terreno Petroff
2 » » terreno Petragnani.

Feci ciò anche con il materiale non filtrato. Debbo fin da ora dire che, mentre con il materiale non filtrato ebbi, come era logico aspettarsi, lo sviluppo di colture di b. di Koch nei terreni di Petroff e di Petragnani, con il filtrato ciò giammai ottenni.

Negativa fu pure la ricerca dei bacilli o di granuli acido resistenti nel liquido filtrato e poi centrifugato.

Il filtrato raccolto in recipienti sterili oltre ad insemenzare i sopra citati terreni di colture, veniva inoculato nel peritoneo di un paio di cavie nella quantità di circa cc. 2 per ogni 100 gr. di peso corporeo.

La via seguìta nell'inoculazione era quella intraperitoneale; però devesi tener presente che spesse volte, causa il volume del liquido che veniva introdotto, una parte di esso s'insinuava nel tessuto sottocutaneo per primo attraversato.

Le cavie venivano subito isolate in gabbie separate e lasciate morire di morte naturale. Escludo la possibilità di infezione tubercolare precedente alla inoculazione del filtrato nelle cavie esperimentate, avendo lasciato in osservazione e per controllo, e quindi senza alcuna inoculazione, alcune cavie appartenenti allo stesso luogo di provenienza. In questi animali la durata della vita fu ben maggiore e, avendoli poi usati per altre ricerche, quando vennero a morte non diedero presenza di forme sospette tubercolari negli organi interni. Ho voluto pure inoculare nel peritoneo di una cavia del peso di gr. 585 cc. 10 di materiale non filtrato, ma dopo due giorni l'animale decedeva per peritonite emorragica acuta.

Le cavie morte venivano al più presto sezionate e degli organi interni parte venivano prelevati e passati nella serie degli alcool per l'esame istologico, e parte strisciati su vetrino porta-oggetto per l'esame microscopico diretto.

La colorazione sia degli strisci che dei preparati istologici veniva eseguita e con il metodo di Ziehl-Nelsen e con quello di Konrich. L'applicazione di quest'ultimo metodo, da me per primo fatto all'esame dei preparati istologici per la ricerca del b. di Koch (*Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche*, N. 56, 1921), mi corrispose anche in queste esperienze ottimamente e con risultati pari e qualche volta superiori al metodo classico.

A) Filtrazione per aspirazione (9-XII-25).

1) *Candela Berkefeld Lilliput W.*

Durata della filtrazione m' 5 a 0.50 di atmosfera.

Inoculazione di cc. 10 di filtrato a cavia (N. 1) femmina del peso di gr. 620.

Dopo due mesi si palpano in corrispondenza degli inguini due ghiandole grosse quanto due nocciole.

Decede dopo 93 giorni. Peso del corpo 420.

All'autopsia si ha il quadro tipico della tubercolosi generalizzata a tutti gli organi. Ghiandole inguinali, ascellari, retroperitoneali contengono materiale caseoso. Noduli di caseosi alla milza, al fegato, all'omento ed ai polmoni.

La ricerca del b. di Koch riesce positiva negli strisci del fegato, milza e ghiandole.

Inoculazione a cavia (N. 2) maschio del peso di gr. 240 di cc. 5 di filtrato.

Decede dopo 72 giorni. Peso del corpo 140.

All'autopsia reperto simile al precedente.

Positiva la ricerca del bacillo di Koch negli strisci delle ghiandole e della milza.

2) *Aspirazione per candela Chamberland L_3.*

Durata della filtrazione m' 5 a 0.50 d'atmosfera.

Inoculazione di cc. 10 di filtrato a cavia (N. 3) femmina del peso di gr. 540.
Dopo 100 giorni peso del corpo gr. 555. Notasi una ghiandola grossa quanto una piccola noce in corrispondenza della regione inguinale sinistra.
Dopo 150 giorni peso del corpo gr. 565.
Alla palpazione della regione inguinale destra numerosissime piccole ghiandole ingrossate, una ghiandola grossa quanto un fagiolo in corrispondenza dell'inguine sinistro.
Decede dopo 238 giorni. Peso del corpo 475.
All'autopsia ghiandole inguinali sin. ingrossate con materiale caseoso all'interno.
Ghiandole retroperitoneali dure non caseose.
Milza non molto ingrossata con qualche raro noduletto giallastro caseoso.
Fegato tempestato di noduli caseosi di varia grandezza.
Lobo inferiore polmone sinistro di consistenza carnea di colorito rossastro. Un pezzetto di esso posto nell'acqua affonda.

Positiva la ricerca del b. di Koch negli strisci delle ghiandole del fegato e della milza.

Inoculazione di cc. 5 di filtrato a cavia (N. 4) maschio del peso di gr. 285.
Dopo 100 giorni peso del corpo 360.
Alla regione inguinale sinistra si palpa un pacchetto di ghiandole ingrossate.
Decede dopo 134 giorni. Peso gr. 265.
All'autopsia una grossa ghiandola caseosa alla regione inguinale sinistra. Ghiandole tumefatte non caseose regione inguinale destra.
Ghiandole retroperitoneali notevolmente aumentate di volume. Piccola quantità di essudato siero-emorragico nella cavità peritoneale.
Fegato e milza tempestati di noduli caseosi di varia grandezza.
Il polmone di sinistra presenta al taglio vaste zone di caseosi, il polmone di destra qualche piccolo nodetto caseoso verso il lobo superiore.

Bacilli di Koch quasi in coltura pura negli strisci di polmone, rari in quelli delle ghiandole retroperitoneali.

3) *Aspirazione per candela Chamberland L_2.*

Durata della filtrazione m' 5 a 0.50 d'atmosfera.

Inoculazione di cc. 10 di filtrato a cavia (N. 5) femmina del peso di gr. 615.
Decede dopo 51 giorni. Peso del corpo gr. 410.
All'autopsia ghiandole inguinali e retroperitoneali ingrossate, caseose. Alla superficie interna del peritoneo parietale numerosissimi noduletti della grandezza di un grano di miglio ad uno di canapa, duri rilevati di colorito grigio giallastro.
Omento ispessito con noduli caseosi di varia grandezza.
Milza ingrossata con piccoli noduli giallastri lungo il margine.
Fegato congesto, granulia con i soliti caratteri ai polmoni.

Numerosissimi b. di Koch negli strisci delle ghiandole inguinali e retroperitoneali.

Inoculazione di cc. 5 di filtrato a cavia (N. 6) femmina del peso di gr. 240.
Decede dopo 27 giorni. Peso del corpo 205.
All'autopsia ghiandole retroperitoneali ingrossate.
Milza tumefatta con qualche piccolo nodo giallo grigiastro.
Fegato congesto.
Il lobo superiore ed inferiore del polmone sinistro ha consistenza carnea, colorito rosso cupo, ed alla pressione fuoriesce liquido rosso ematico. Pezzetti di detto polmone messi nell'acqua affondano.

Qualche b. di Koch negli strisci della milza e ghiandole retroperitoneali.

B) Filtrazione per pressione (9-XII-25).

4) *Candela Chamberland L_3 per pressione.*

Durata della filtrazione m' 10 a 2 1/2 atmosfere.

Inoculazione di cc. 10 di filtrato a cavia (N. 7) femmina del peso di gr. 500.
Dopo 100 giorni peso del corpo gr. 560; dopo 150 giorni peso del corpo gr. 585.
Decede dopo 248 giorni. Peso del corpo gr. 400.
All'autopsia ghiandole inguinali aumentate di volume, dure, rossastre, non caseose, alla pressione fuoriesce un succo biancastro. Modico ingrossamento delle ghiandole retroperitoneali. Lieve tumore di milza.
Il polmone di destra a consistenza carnea è di colorito rosso scuro e alla pressione fuoriesce liquido schiumoso rosso ematico. Pezzetti di esso posti in un recipiente contenente dell'acqua affondano.

L'esame dei preparati istologici di ghiandole dà presenza di rari bacilli di Koch.

Inoculazione di cc. 10 di filtrato a cavia (N. 8) femmina del peso di gr. 635.
Dopo 100 giorni peso corporeo gr. 570; dopo 150 giorni peso del corpo gr. 650.
Decede dopo giorni 338; peso del corpo gr. 385.
All'autopsia ghiandole inguinali specie a sinistra tumefatte, dure, alla pressione fuoriesce un liquido lattiginoso.
Ghiandole retroperitoneali aumentate notevolmente di volume. Lieve tumore di milza. Scarso liquido nella cavità peritoneale. L'omento si presenta ispessito. Mesenteri d'aspetto gelatinoso.

All'esame degli strisci delle ghiandole inguinali si nota la presenza di qualche forma granulare acido-resistente. La ricerca del bacillo di Koch nei preparati istologici di ghiandole retroperitoneali dà presenza di rari bacilli.

Il giorno stesso che detta cavia decedette, si spappolano (in una capsula sterile di porcellana con circa cc. 20 di soluzione fisiologica sterile al 7 per mille) parte delle ghiandole inguinali e retroperitoneali, parte della milza, dei polmoni e dell'omento e poi s'inoculano nel peritoneo di una cavia del peso di gr. 330, cc. 4.5 di detto materiale.

Cinque giorni dopo la cavia viene trovata morta.

Peso del corpo gr. 230.

All'autopsia ghiandole inguinali ed ascellari tumefatte, specie a sinistra, ghiandole retroperitoneali notevolmente ingrossate, giallastre dure, non contenenti materiale caseoso. Milza aumentata di volume. Il lobo superiore del polmone destro è al taglio di consistenza carnea, ha colore rosso cupo e alla espressione fuoriesce qualche goccia di liquido di colorito rosso ematico. Un pezzetto di esso posto nell'acqua affonda. Surreni lievemente aumentati di volume.

La ricerca di b. di Koch, eseguita molto tempo dopo nei frammenti d'organo prelevati all'autopsia e conservati per l'esame istologico, dà presenza al l'interno delle ghiandole retroperitoneali di numerosissimi bacilli acido-resistenti. Detti bacilli si presentano parte notevolmente granulosi e quasi spezzettati, e parte corti e stipati fortemente fra loro entro la sostanza midollare della ghiandola.

Un reperto simile, se lo spazio di tempo intercorso fra l'inoculazione del materiale e la morte dell'animale fosse stato superiore ai dieci giorni non mi avrebbe sorpreso perchè il materiale che io ho inoculato nel peritoneo della cavia proveniva da animale nel quale era presente il bacillo tubercolare.

Però per aver trovato in un sì breve spazio di tempo (cinque giorni) forme bacillari adulte acido-resistenti, sia pure solamente nelle ghiandole retroperitoneali della cavia deceduta, mi ha reso dubbioso del risultato ottenuto, ed ho pensato alla possibilità che la cavia fosse affetta in precedenza di tubercolosi. Ben è vero che potevo scartare subito detta ipotesi dato, come risulta dal protocollo d'autopsia, la mancanza di materiale caseoso all'esame macroscopico dei visceri.

Però, per maggior sicurezza, ho voluto eseguire un attento esame istologico della ghiandola incriminata.

Sono perciò ricorso alla comune colorazione con l'ematossilina ed eosina perchè i metodi specifici adoperati per la ricerca del b. di Koch nelle sezioni d'organo ledono profondamente la struttura del tessuto, sì da renderne quasi impossibile la lettura.

Ecco quanto venne riscontrato anche dal dott. Fabris dell'Istituto di Anatomia Patologica che gentilmente si prestò per l'esame.

« All'esame istologico delle ghiandole retroperitoneali si nota nel complesso uno stato iperplastico del parenchima che mantiene tuttavia le sue lacune ampie e vuote. Ad un esame più attento si riscontrarono verso la periferia della ghiandola, alcune formazioni follicolari di piccolissime dimensioni contrassegnate da raggruppamenti di elementi connettivali a grandi nuclei rotondi e chiari che ricordano assai più gli istiociti che i linfogoni.

Perciò è più facile ritenere tali noduli come espressione di una inizialissima reazione granulomatosa, piuttosto che di semplici follicoli linfatici germinativi. I linfociti sono scarsi in queste formazioni e si dispongono alla periferia in modo che si può bene apprezzare il contegno delle grandi cellule centrali che non mostrano le frequenti mitosi proprie dei centri germinativi dei comuni follicoli linfatici. La ghiandola è circondata da una capsula assai spessa formata da connettivo fibroso ad elementi piccoli e giovani compatti in-

ternamente, distanziati, come in un connettivo lasso, nella parte esterna della capsula stessa. In essa abbondano i vasi in prevalenza linfatici, non vi si scorge alcuna alterazione di carattere specifico. All'interno del parenchima manca ogni traccia di tessuto caseoso o di organizzazione fibrosa o di calcificazione che possa attestare una pregressa tubercolosi. Nel complesso linfo e periadenite iperplastiche non ancora giunte al punto di una indiscutibile affezione specifica ».

Ora, dato il risultato negativo per una tubercolosi spontanea precedente all'inoculazione del materiale, come possiamo spiegare la presenza, in un tempo relativamente breve, di numerosissimi b. di Koch all'interno della ghiandola retroperitoneale? Sappiamo che i vasi ed i capillari linfatici pescano liberamente nella cavità sierosa del peritoneo e sono in diretta comunicazione con le ghiandole retroperitoneali.

Ora, come un'inoculazione sotto cute di materiale specifico invade in un primo tempo le ghiandole prossimiori, così i bacilli che erano presenti nel materiale inoculato nel peritoneo della cavia, furono certamente convogliati dalla linfa e portati alla prima stazione linfatica, cioè alle ghiandole retroperitoneali.

I bacilli ivi trovati, anche per la loro struttura morfologica, sembrano non abbiano avuto la possibilità nel breve tempo a loro concesso, di moltiplicarsi nè di arrecare danno all'organo del quale erano ospiti.

Quindi la morte della cavia devesi ricercare in una malattia intercorrente, cioè nella bronco-polmonite del lobo superiore polmone d. aggravata dallo stato di tossicosi nel quale veniva a trovarsi l'animale per l'inoculazione subita. Questa esperienza fu da me eseguita per avere una seconda prova biologica, oltre che microscopica, della trasmissibilità in serie della tubercolosi negli animali inoculati con materiale proveniente da individui decessi per una forma di tubercolosi provocata da virus filtrante.

5) *Candela Chamberland* L_2 *per pressione.*

Durata della filtrazione m' 10 a 2 1/2 atmosfere.

Inoculazione di cc. 10 di filtrato a cavia (N. 9) femmina del peso di gr. 635.

Dopo 100 giorni peso del corpo gr. 645; dopo 150 giorni peso del corpo gr. 660.

Decede dopo 220 giorni; peso del corpo gr. 440.

All'autopsia notansi in corrispondenza della regione inguinale sinistra alcune ghiandole ingrossate, dure, non caseose, di colorito bruno.

Ghiandole retroperitoneali tumefatte, dure, nerastre, non caseose.

Milza non aumentata di volume. Lobo inferiore polmone sinistro di consistenza carnea, di colorito rosso, alla spremitura fuoriesce liquido schiumoso rossastro. Eguale reperto al lobo inferiore di destra. Pezzetti di essi posti nell'acqua affondano.

All'esame delle sezioni del polmone rari bacilli acido-resistenti.

Si prelevano sterilmente alcuni frammenti di polmone ed alcune ghiandole appartenenti a detta cavia (cavia N. 9) e dopo d'averli resi in poltiglia

s'insemenzano alcuni tubi di terreno Petragnani. (Detto terreno fu preparato seguendo le modificazioni ultimamente apportate dall'autore).

Dopo 20 giorni si sviluppa in uno di essi una stentata colonia di bacilli di Koch.

Con ciò si è voluto dimostrare la possibilità di sviluppo di colture di bacilli di Koch insemenzando terreni adatti con organi provenienti da animali deceduti per inoculazione di filtrati.

Inoculazione di cc. 5 di filtrato a cavia (N. 10) maschio del peso di gr. 270.
Dopo 100 giorni peso del corpo gr. 345; dopo 150 giorni peso del corpo gr. 410; dopo 228 giorni peso del corpo gr. 325. Deceduto dopo 231 giorni. Peso del corpo gr. 295.
All'autopsia ghiandole inguinali ed ascellari ingrossate, dure, rossastre, premute fra due vetrini porta-oggetti fuoriesce liquido lattiginoso.
Ghiandole retroperitoneali tumefatte, dure, di colorito bruno. Polmoni edematosi. Un pezzetto di polmone, prelevato in corrispondenza dell'ilo e presentatosi di colorito rosso scuro, posto nell'acqua affonda.

Presenza di vari b. di Koch nelle sezioni di ghiandole inguinali e dei polmoni.

Quando ho compiuto le esperienze soprariportate (19-XII-25) non avevo ancora a mia disposizione candele Chamberland B ed F.

Tre mesi dopo (20-III-26), essendo venuto in possesso d'esse ed avendo a mia disposizione una nuova coltura di b. di Koch d'età pressochè eguale a quella usata nel gruppo d'esperienze sopraripportate, ho inziato la filtrazione. Però le mie esperienze non poterono essere portate a termine per alcuni incidenti intervenuti. La filtrazione fu perciò rinnovata in altra epoca (9-VI-26) quando ebbi a disposizione un nuovo ceppo di bacilli di Koch. Fu usata una coltura vecchia di 264 giorni che aveva subìto 10 trapianti. I tubi di coltura usati furono quattro, due Petroff e due Petragnani.

Ho diluito con la solita tecnica le patine delle colture con cc. 350 di soluzione fisiologica sterile al 9 per mille.

L'autolizzazione in termostato fu per tre giorni a 37°, ed ogni giorno detto liquido, che conteneva anche delle palline di vetro, veniva energicamente scosso. I caratteri fisici della soluzione erano pressochè uguali a quelli del liquido adoperato nelle precedenti esperienze.

Ho aggiunto al momento della filtrazione una patina di coltura di b. prodigioso ed una di piocianeo. Ho eseguito poi con le dovute regole la filtrazione per pressione attraverso candele Chamberland B e F. Ho insemenzato con il filtrato i soliti terreni di coltura, ma non ho mai avuto sviluppo del germe specifico.

6) *Candele Chamberland F per pressione.*

Durata della filtrazione m' 15 a 2 1/2 atmosfere.

Inoculazione di cc. 10 di filtrato a cavia (N. 11) maschio del peso di gr. 590.
Decede dopo 37 giorni. Peso del corpo gr. 650.

All'autopsia, addome meteorico, stomaco ed anse intestinali notevolmente distese ripiene di materiale fluido di colorito verdastro per l'ingestione di abbondante erba fresca.

Ghiandole inguinali di destra e retroperitoneali notevolmente ingrossate, dure, non caseose.

Polmoni edematosi, al taglio fuoriesce liquido rossastro schiumoso. Un pezzetto di polmone posto nell'acqua galleggia.

La malattia che trasse a morte questa cavia credesi dovuta, dato lo stato buono di nutrizione, ad una forma di ileo paralitico per l'ingestione di abbondante erba fresca.

L'esame istologico delle ghiandole dà presenza di numerosissimi bacilli acido-resistenti.

Inoculazione di cc. 8 di filtrato a cavia (N. 12) maschio del peso di gr. 450.

Dopo 86 giorni peso del corpo gr. 550.

Decede dopo 138 giorni. Peso del corpo gr. 345.

All'autopsia ghiandole inguinali di destra, ghiandole ascellari e retroperitoneali ingrossate, dure, non caseose.

Polmone di destra di consistenza carnea, di colorito rosso cupo; un pezzetto di esso posto nell'acqua affonda.

Presenza di scarsi bacilli di Koch nelle sezioni di polmone.

7) *Candela Chamberland B per pressione.*

Durata della filtrazione m' 15 a 2 1/2 atmosfere.

Inoculazione di cc. 16 di filtrato a cavia (N. 13) maschio del peso di gr. 940.

Dopo 86 giorni peso del corpo gr. 680.

Decede dopo 100 giorni. Peso del corpo gr. 520

All'autopsia: ghiandole inguinali ed ascellari notevolmente aumentate di volume. Polmoni edematosi.

All'esame istologico della milza si riscontrano scarsi b. di Koch.

Inoculazione di cc. 8 di filtrato a cavia (N. 14) femmina gravida del peso di gr. 405.

Decede dopo 37 giorni per parto. Peso del corpo gr. 530.

All'autopsia: ghiandole inguinali ingrossate. Addome globoso. Si estraggono due feti quasi a termine. Polmoni edematosi. Milza aumentata lievemente di volume.

Rari bacilli acido-resistenti all'esame istologico della milza.

CONSIDERAZIONI GENERALI.

I risultati ottenuti da questa serie di esperienze non avrebbero bisogno di commento.

Infatti negli organi interni di tutte le cavie inoculate con i vari filtrati la ricerca del bacillo di Koch risultò sempre positiva.

Però se ciò è indiscutibile, un fatto importante merita subito d'essere preso in considerazione: cioè la diversità delle lesioni negli organi interni degli animali ai quali furono inoculati filtrati ottenuti per aspirazione, in confronto del reperto anatomo-patologico riscontrato negli animali ai quali furono inoculati filtrati ottenuti per pressione.

Nelle cavie decesse per l'inoculazione intraperitoneale di filtrato ottenuto con l'aspirazione, l'esame macroscopico degli organi interni mette in evidenza un quadro che è simile a quello che può essere prodotto con l'inoculazione di materiale sicuramente bacillare.

Infatti si ha una tubercolosi generalizzata a quasi tutti gli organi interni con caseosi alle ghiandole e ai parenchimi. Lo sviluppo delle forme bacillari specifiche acido-resistenti è notevole e la loro ricerca riesce agevole nei preparati fatti a striscio, sì che è inutile ricorrere all'esame delle sezioni d'organo.

Il quadro invece anatomo-patologico macroscopico delle cavie decesse per l'inoculazione di filtrato ottenuto per pressione è ben diverso e di molto si allontana dai soliti reperti che s'osservano negli animali che muoiono per le comuni forme tubercolari.

Infatti ciò che si rileva in detti animali è una iperplasia di tutto il sistema linfatico, specie delle ghiandole inguinali e retroperitoneali, senza poi produzione di sostanza caseosa.

Si osserva inoltre una non costante tumefazione della milza e spesso qualche fatto congestizio acuto ai polmoni.

Questo insolito reperto che ci allontana parecchio dal quadro tipico della tubercolosi sperimentale ci fa pensare in un primo momento che l'animale sia deceduto per qualche malattia intercorrente, non per tubercolosi. Ogni dubbio poi circa la causa se non immediata, ma predisponente di morte, decade, risultando positiva la ricerca del b. di Koch nelle sezioni di organi. Bisogna però tener presente che l'esame di detti preparati istologici deve essere praticato con molta attenzione e pazienza essendo in essi piuttosto scarse le forme bacillari acido-resistenti.

Gli animali poi inoculati con filtrati si differenziano per altri due caratteri; cioè per il comportamento del peso del corpo e per la durata della vita.

Si sa che negli animali ai quali viene inoculata la tubercolosi a scopo sperimentale il peso del corpo è, fino alla morte, in continua decrescenza. Ora negli animali inoculati con filtrati ed in ispecie quelli con filtrato ottenuto per pressione, il peso del corpo è, per quelli che oltrepassano i 100 giorni, continuamente in aumento e solo nell'ultimo periodo di vita vengono presi da una rapida cachessia che li uccide.

La durata media della vita, sia nell'uno che nell'altro gruppo di animali, è piuttosto elevata. Per gli animali inoculati con filtrati ottenuti per aspirazione, la durata media di vita è di giorni 102, per l'altro gruppo di giorni 162. Nella media di questi ultimi viene conteggiata pure la durata della vita dell'animale N. 14 deceduto per parto e della cavia N. 11, deceduta per alimentazione incongrua. Sia nell'uno che nell'altro di questi animali ottime erano le condizioni di nutrizione al momento del decesso; quindi è logico pensare che essi avrebbero vissuto per ancora molti giorni e con ciò avrebbero prolungato a tutto il gruppo al quale essi appartenevano la durata media della vita. Bisogna poi tener presente che questa media è molto elevata per animali inoculati di materiale tubercolare nel peritoneo. Si sa, per dati raccolti da vari

autori, che l'iniezione endoperitoneale di materiale colturale tubercolare, fatta a scopo sperimentale, uccide la cavia nello spazio da due a sei settimane.

La durata di due mesi di vita in più negli animali inoculati con filtrato ottenuto per pressione viene spiegata dalla diversità delle lesioni anatomo-patologiche riscontrate poi alla sezione. Ora, da quanto sopra abbiamo osservato, la filtrazione per aspirazione facilita il passaggio delle forme filtrabili del virus tubercolare. Quindi in detto filtrato esse vengono a trovarsi in maggior copia e non è improbabile, date le rapidi lesioni tubercolari che producono, abbiano una struttura morfologica che si avvicina a quella del bacillo normale.

Nel filtrato invece ottenuto per pressione, le forme filtrabili è presumibile siano in numero minore e in uno stadio lontano dalle forme bacillari normali.

Quindi inoculate nel peritoneo delle cavie, in un primo tempo s'annideranno nelle ghiandole linfatiche o nella milza sviluppando poi lentamente forme bacillari normali.

In questa prima sosta la cavia ha poche sofferenze e continua ad aumentare di peso, e solamente più tardi, per cause a noi ignote, si sviluppa una cachessia che conduce a morte l'animale. Questo grave e fatale deperimento organico può essere interpretato come il prodotto di tossine del bacillo tubercolare il quale, divenuto più numeroso, prende il sopravvento sulle forze dell'animale. Ora per queste condizioni di minorata resistenza fisica in cui vengono a trovarsi le cavie che ospitano il germe specifico, non fa meraviglia che qualsiasi malattia intercorrente possa poi in breve tempo uccidere l'animale.

Le lesioni da me prodotte nelle cavie con il filtrato ottenuto per pressione sono equiparabili a quelle osservate da Arloing e Dufourt, Calmette, Valtis e Lacomme nei neonati provenienti da madri tubercolose. Questi autori mettono in relazione certe ipotrofie ed atrofie da causa ignota che s'osservano in detti neonati come dovuti alla trasmissione transplacentare del virus filtrante tubercolare.

In queste mie esperienze non posso decidere per ora in quale misura i tre fattori adoperati, cioè invecchiamento, diluizione ed autolisi della coltura di b. di Koch abbiano contribuito ai risultati ottenuti. Spero poter dare presto conoscenza delle esperienze ora in corso. Ad ogni modo ognuno può osservare che i bacilli di Koch, provenienti da colture vecchie, hanno il corpo bacillare più lungo, più assottigliato e più granuloso. Quindi non è da meravigliarsi se con l'autolizzazione noi facilitiamo il disgregamento del corpo bacillare mettendo in libertà granuli che possono essere ultramicroscopici, e quindi tali da render loro possibile il passaggio attraverso il filtro candela. Sappiamo inoltre che gli esseri unicellulari si moltiplicano per scissione, non deve quindi far meraviglia il pensare che detti granuli, giunti in un terreno organico adatto, acquistino in un tempo più o meno lungo la possibilità di ripigliare, attraverso forme di sviluppo sempre più adulte, la forma bacillare eguale a quella dalla quale provengono.

Padova, 13-VI-1927.

TABELLA RIASSUNTIVA.

N. progressivo	Sesso	Candela usata	Filtrazione per	Peso della cavia				Durata della vita giorni	Ricerche del b. di Koch		Annotazioni
				All'inoculazione	Dopo 100 giorni	Dopo 150 giorni	Alla morte		Nei preparati a striscio di	Nelle sezioni di	
1	Femm.	Berke.	Aspir.	gr. 620	—	—	gr. 420	93	Fegato—milza ghiand.	—	—
2	Masch.	»	»	gr. 240	—	—	gr. 140	72	Milza—ghiand.	—	—
3	Femm.	Chamb. L 3	»	gr. 540	gr. 555	gr. 566	gr. 475	238	Ghiand.—fegato milza.	—	—
4	Masch.	»	»	gr. 285	gr. 360	—	gr. 265	134	Polmone—ghiand. retroperit.	—	—
5	Femm.	Chamb. L 2	»	gr. 615	—	—	gr. 410	51	Ghiand. ing. e retroperit.	—	—
6	Femm.	»	»	gr. 240	—	—	gr. 205	27	Milza—ghiand. retroperit.	—	—
7	Femm.	Chamb. L 3	press.	gr. 500	gr. 560	gr. 585	gr. 400	248	—	Ghiandole.	—
8	Femm.	»	»	gr. 635	gr. 570	gr. 650	gr. 385	338	Ghiand. inguinali ?	Ghiandole retroperitoneali.	Inoculazione intraperitoneale in cavia del peso di gr. 330 di cmc. 4,5 di sol. organi cavia N. 8. Decede dopo 5 giorni e nelle ghiandole retroperit. si trovano numerosissimi b. di Koch.
9	Femm.	Chamb. L 2	»	gr. 635	gr. 645	gr. 660	gr. 440	220	—	Polmone.	Insemenzamento su terreno Petragnani di organi cavia N. 9. Sviluppo dopo 20 giorni di una coltura pura di b. di Koch.
10	Masch.	»	»	gr. 270	gr. 345	gr. 410 (1)	gr. 295	231	—	Polmone—ghiandole inguin.	—
				Peso della cavia							
				All'inoculazione	Dopo 86 giorni		Alla morte				
11	Masch.	Chamb. F	»	gr. 590	—		gr. 650	37	—	Ghiandole.	Deceduta per ingestione cibo incongruo.
12	Masch.	»	»	gr. 450	gr. 550		gr. 345	188	—	Polmone.	—
13	Masch.	Chamb. B	»	gr. 940	gr. 680		gr. 520	100	—	Milza.	—
14	Femm.	»	»	gr. 405	—		gr. 530	37	—	Milza.	Deceduta per parto.

(1) Detta cavia dopo giorni 228 pesa gr. 325.

III.

Istituto di Patologia Medica della R. Università di Firenze.
Direttore incaricato: prof. Giuliano Daddi.

Le forme filtrabili del bacillo di Koch nelle tubercolosi polmonari cronicissime.

Dott. Enrico Periti, aiuto volontario.

Le forme filtrabili del bacillo tubercolare hanno assunto in questi ultimi tempi una importanza speciale per i risultati inaspettati, sebbene talvolta contradditori, ottenuti dai numerosi autori che si sono occupati della questione e per i quesiti che si possono proporre in seguito alle nuove conoscenze acquisite sulla biologia, la morfologia e lo sviluppo del bacillo di Koch.

I lavori su tale argomento non hanno finora raggiunta quella unità e concordanza di vedute che rendono sicure le nuove conoscenze per cui si va ripetendo dai più che queste esperienze non debbono ancora uscire dal dominio del laboratorio e allo stato presente la clinica, l'epidemiologia e la sociologia non possono essere influenzate dai nuovi concetti sul bacillo tubercolare.

Il bacillo di Koch oltre alla forma comunemente conosciuta acido resistente, si presenterebbe in una fase diversa dell'usuale, in forma piccolissima, capace di filtrare attraverso candele di porcellana e dare sviluppo a colonie speciali nelle culture e a forne tubercolari conclamate nella cavia.

Vedremo nel corso di questo lavoro come le esperienze di molti autori abbiano dato risultati che si allontanano in tutto o in parte a questi dati fondamentali.

L'idea che potessero esistere delle forme invisibili del bacillo tubercolare è sorta dalla considerazione che esistono diversi prodotti patologici nei quali nel maggior numero dei casi non si riscontrano forme visibili acido resistenti, mentre questi prodotti (pus di ascessi freddi, essudato pleurico, ecc.) inoculati alla cavia provocano nell'animale una tubercolosi tipica con bacilli acido resistenti.

Il Fontes nel 1910 filtrò attraverso candela Berkefeld del pus caseoso diluito in soluzione fisiologica ed il filtrato lo inoculò alla cavia. Questa dopo quindici giorni presentava i gangli inguinali duri ed aumentati leggermente di volume, ma alla autopsia non furono riscontrate lesioni specifiche nè bacilli acido resistenti. Fatta una emulsione della milza dell'animale, fu inoculata ad una seconda cavia la quale in seguito presentò una tubercolosi pol monare bacillare.

Due anni dopo il Philibert ha ripetuto le stesse esperienze del Fontes, ma egli, mentre ottenne la tubercolosi della cavia in seguito alla inoculazione del

pus, ebbe viceversa risultati negativi quando inoculò il filtrato del pus corrispondente e una seconda cavia inoculata di una emulsione della milza della prima non presentò all'autopsia alcun reperto importante.

Per conseguenza in seguito a queste esperienze del Philibert furono messe seriamente in dubbio quelle precedenti del Fontes e la questione fu lasciata in disparte per undici anni fino al 1923 quando il Vaudremer in Francia e altri autori in Italia fra cui il Vannucci e un po' più tardi il Montemartini, ripresero le esperienze della filtrabilità del bacillo tubercolare.

Il Vaudremer adopera dei terreni di cultura privi di glicerina ed ottiene delle forme filamentose granulari cianofile non acido resistenti.

Una emulsione di questa cultura filtrata attraverso candela *Chamberland L. 3* e riinoculata in brodo di patata privo di glicerina dà sviluppo nel termine di pochi giorni a forme filamentose simili alle precedenti. Trapiantate queste culture su terreno di Petrof il Vaudremer avrebbe ottenuto delle forme acido resistenti.

Il Vannucci ha ottenuto dei risultati quasi costantemente positivi alla prova biologica mentre le prove culturali gli sono riuscite sempre negative. Da questi risultati il Vannucci conclude per l'esistenza di una forma filtrabile del bacillo di Koch.

In seguito il Vaudremer ha dimostrato che le forme non acido resistenti possono svilupparsi anche in terreni glicerinati. Vaudremer, Handuroy, ecc., si sono posti la questione se le forme non acido resistenti possono far ritorno a quelle acido resistenti.

Vaudremer ha seminato su terreno di Petroff dei filtrati di una emulsione di culture su mezzi non glicerinati ed ha così ottenuto delle tipiche forme acido resistenti.

Vaudremer e Handuroy hanno inoculato la cavia con due cmc. di filtrato contenente forme filamentose non acido resistenti. La cavia è morta in 15ª giornata senza presentare lesioni tubercolari apprezzabili. Il sangue del cuore dell'animale è stato seminato nell'acqua peptonata ordinaria. Dopo 24 ore di stufa gli AA. hanno notato delle forme filamentose non acido resistenti, mentre dopo quattro giorni furono riscontrati dei tipici bacilli acido resistenti. Così verrebbe dimostrata la possibilità del ritorno alla forma acido resistente da quella filamentosa filtrabile non acido resistente.

Valtis nel laboratorio di Calmette ha ottenuto dei risultati uguali a quelli del Vannucci inoculando i filtrati di sputi bacilliferi alle cavie le quali dopo la morte presentavano delle lesioni tubercolari contenenti bacilli acido resistenti.

Questi risultati sembrano però troppo assoluti e sono troppo esigui di fronte ad un numero molto maggiore di esperienze condotte da persone autorevolissime, le quali hanno ottenuto reperti meno sicuri.

Arloing, Dufourt e Malortre hanno dato le seguenti descrizioni delle alterazioni prodotte nella cavia dalla inoculazione di filtrati:

Non esiste ulcera o infiltrazione nel punto di inoculazione e le glandole non appaiono ingrossate. Dopo tre mesi dalla inoculazione l'animale viene sa-

crificato e i visceri appaiono sani. I gangli tracheo-bronchiali e cervicali sono normali o lievemente ingrossati. L'esame istologico non mostra alcuna lesione apprezzabile ma viceversa l'esame del succo e dei gangli mostra dei bacilli acido-alcool resistenti tubercolari tipici. Se questi animali non vengono sacrificati muoiono cachettici dopo molti mesi. In questo momento l'autopsia non mostra lesioni tubercolari macroscopiche, ma l'esame del succo ganglionare rivela la presenza di bacilli di Koch.

La trasmissione in serie sembra possibile.

Ma accanto a questi risultati positivi non vanno trascurati quelli negativi ottenuti da alcuni autori come Philibert, De Potter, Montemartini, Dessy, Petragnani. Quest'ultimo, recentemente ha compiuto sull'argomento uno studio completo ed interessante, le cui osservazioni vanno tenute in molta considerazione, tanto più che in una questione come questa, nella quale si tratta di dimostrare non soltanto un fatto nuovo, ma inaspettato, e dirò così strano, i risultati negativi acquistano maggior valore e viceversa quelli positivi debbono essere confortati da un numero molto maggiore di fatti perchè acquistino valore di verità acquisita alla conoscenza scientifica.

Il Petragnani, facendo le culture da materiali svariatissimi, sul suo terreno *latte ovo fecola al verde di malachite,* ha notato lo sviluppo di forme acido resistenti mentre non ha potuto fare osservazioni sicure onde ammettere le forme filamentose non acido resistenti.

Questo ciclo di sviluppo ottenuto da altri AA. su terreni diversi da quello del Petragnani se non autorizzano quest'ultimo a negarlo, tuttavia i risultati da lui ottenuti gli permettono di concludere che esistono culture di bacilli di Koch in cui si ha lo sviluppo per sola e semplice schizogenesi. In queste culture, gli unici elementi morfologicamente definiti, sono i caratteristici bacilli di Koch, che aumentano progressivamente in numero, senza che precedano o seguano altre figure degne di nota.

Le prove biologiche eseguite dal Petragnani hanno dato costantemente risultati negativi nelle cavie inoculate di filtrato mentre sono divenute nettamente tubercolose le cavie inoculate del corrispondente materiale non filtrato. L'intradermoreazione alla tubercolina era positiva per queste ultime, negativa per le prime. Il Petragnani però non ha aspettato di vedere se le cavie inoculate di filtrato venissero a morte spontaneamente, ma egli ha sacrificato l'animale in genere verso il 50° o l'80° giorno dalla inoculazione. Le culture fatte col materiale filtrato sono riuscite sempre negative.

Dalle esperienze fatte da diversi AA.: Montemartini, Arloing, ecc., risulta che molte volte, cavie iniettate di filtrato sono morte per fatti tossici senza presentare il quadro anatomo patologico della tubercolosi, mentre nella milza o nei gangli linfatici sono stati osservati bacilli acido-resistenti. Questa ultima osservazione bisogna riconoscere che sembra un po' strana perchè c'è da domandarsi come mai bacilli acido resistenti restino nella cavia come *caput mortuum* senza suscitare il comune processo anatomo patologico di reazione.

Si potrebbe dire che il bacillo di Koch uccida la cavia per una setticemia violenta e grave che non dia adito alla produzione del tubercolo, ma in genere

queste cavie o sono state sacrificate tardivamente o sono morte dopo cinque o sei mesi e di fronte a tanta lentezza di sviluppo della infezione non è ammissibile l'ipotesi di una bacillemia grave che conduca a morte l'animale senza suscitare alcun processo di difesa.

Come vedremo in seguito, nelle mie esperienze ho constatato che nelle cavie inoculate di filtrato, la morte spontanea è avvenuta molto tardivamente, senza che gli animali presentassero alterazioni anatomo-patologiche apprezzabili; perciò io credo che si debba dare grande importanza a questo dato di fatto, riconoscendo tuttavia la difficoltà della interpetrazione.

Si deve accettare con una certa riserva l'ipotesi dell'azione tossica come causa della morte perchè questa avviene molto tardivamente e d'altra parte ad eccezione di qualche reperto diretto di bacilli acido resistenti (che io non ho mai riscontrato) non esiste un quadro tipico di alterazione anatomo patologica tubercolare, anzi il più delle volte l'esame dei visceri delle cavie iniettate di filtrato, è completamente negativo.

Il Petragnani che, in base alle sue esperienze è propenso a negare la forma filtrabile del bacillo tubercolare si propone giustamente questi due quesiti: « se si afferma l'esistenza di una forma filtrabile del virus tubercolare, non come elemento degenerativo del bacillo tubercolare, ma come una fase ciclica di sviluppo, perchè mai solo alcune delle cavie inoculate si infettano di tubercolosi, mentre altre restano sane? L'infezione tubercolare sperimentale nelle cavie, segue una sintomatologia costante e caratteristica tanto nel decorso dell'infezione che nel quadro anatomo patologico terminale. Anche i reperti istologici sono ben costanti e caratteristici. Perchè mai vi è invece tanta disparità di quadri clinici ed anatomo-patologici nei risultati dei vari Autori che l'infeziosità dei filtrati tubercolari hanno affermata? ».

Ma a questi due quesiti, molto argutamente posti, a me sembra si possa fare l'obbiezione che i risultati che abitualmente otteniamo nel decorso e nel quadro anatomo-patologico della cavia iniettata di filtrati di bacilli di Koch, non è detto che debbano essere identici a quelli che siamo abituati di osservare nella cavia iniettata di bacilli tubercolari acido resistenti non filtrati.

Il Valtis ha aspettato che le sue cavie iniettate di filtrato venissero a morte spontanea senza sacrificarle avanti. La morte in genere è avvenuta dopo 70-80, 100-120 giorni e l'animale non presentava alcuna lesione tubercolare ma l'autore ha trovato i gangli linfatici peribronchiali quasi sempre tumefatti ed ingrossati, mai caseificati e contenenti sempre bacilli acido resistenti. Le culture dei filtrati sono riuscite al Valtis sempre negative.

Abbiamo visto che altri hanno ottenuto dei risultati simili a quelli del Valtis con la differenza che loro non hanno neanche trovato bacilli acido resistenti nella milza o nei gangli linfatici tanto all'esame del succo di questi organi che a quello istologico.

Da tutte queste ricerche che abbiamo esposto risulta che molti hanno studiato le forme filtrabili del bacillo tubercolare servendosi di essudati che abitualmente non presentano all'osservazione diretta bacilli acido resistenti e la loro natura tubercolare è dimostrata soltanto dalla prova biologica. Il Van-

nucci per es. dichiara che nelle sue esperienze scartava gli essudati che sia pure coi metodi di arricchimento avessero presentato qualche bacillo acido resistente. La maggior parte degli studi di questo genere sono stati fatti con materiale proveniente da ascessi freddi e da liquidi pleurici, essudati che come si sa in genere non contengono bacilli di Koch direttamente dimostrabili. Dalle esperienze eseguite su questi prodotti infiammatori tubercolari emerge che la prova biologica praticata coi loro filtrati è stata quasi sempre positiva e se fosse sufficentemente dimostrata la forma filtrabile del bacillo di Koch si potrebbe ammettere che questa esiste certamente in tutti quegli essudati tubercolari che non ci rivelano l'esistenza bacillare comune acido resistente.

Io ho voluto studiare questa questione negli escreati di tubercolosi polmonare cronicissima, nei quali era assente il bacillo di Koch ricercato anche con l'arricchimento.

In un mio studio precedente sulla tubercolosi polmonare nei vecchi, avevo avuto modo di osservare alcune caratteristiche della malattia in questi individui.

Si sa che la tubercolosi polmonare nei vecchi ha un decorso particolarmente lungo e tutti i sintomi della malattia sono molto attenuati.

La forma anatomo-patologica più comune è la fibrosa e questa conoscenza sicuramente acquisita ha indotto molti autori a credere che le alterazioni che subiscono gli organi nell'età avanzata costituissero un terreno poco favorevole allo sviluppo del bacillo di Koch per cui questo verrebbe con più facilità sopraffatto da una reazione organica fibro-sclerosa più facile a verificarsi in organi già di per sè tendenti alla sclerosi per l'involuzione senile.

Io non ho condiviso completamente questo concetto ed ho fatto osservare che il tessuto fibroso che l'organismo fabbrica per sua difesa intorno al focolaio caseoso per isolarlo non va considerato uguale alla sclerosi polmonare della vecchiaia. Numerose osservazioni anatomiche mi hanno fatto pensare che la tisi fibrosa è l'espressione di una reazione organica dell'individuo indipendentemente dalle condizioni dovute all'età avanzata e ciò è confermato anche dall'anamnesi degli infermi, dalla quale risulta sempre in modo non dubbio che la malattia è cominciata fin dalla giovane età. Inoltre le statistiche ci dicono che i vecchi tubercolosi sono numerosissimi, e noi non possiamo ammettere che loro abbiano potuto passare tutta la vita precedente senza ammalare di tubercolosi pur essendo stati esposti a qualche contagio data la grande diffusione del bacillo di Koch, e viceversa siano poi divenuti tubercolosi proprio quando, per l'alterazione dei tessuti senescenti, maggiore immunità avrebbero dovuto acquistare.

In secondo luogo, per dimostrare come fa ad esempio il Sabatini, che il decorso della tubercolosi senile è lunghissimo, si citano esempi di individui la cui malattia dura da 20, 30 e più anni, dimenticando così che all'epoca dei primi disturbi questi individui non erano vecchi.

La tubercolosi polmonare fibrosa cronicissima non si sviluppa in terreni speciali, resi dalla vecchiaia meno favorevoli per la vita del bacillo di Koch,

ma essa può essere tale fino dalla sua insorgenza anche quando la malattia esordisce nell'età giovanile.

La condizione per la quale in alcuni individui la malattia decorre in modo rapido e tumultuante e in altri in modo lentissimo e subdolo, può essere ricercata caso per caso nelle speciali condizioni somatiche ed umorali dell'individuo, oppure nel grado di virulenza del germe o nei due fattori insieme.

Dopo che in questi ultimi tempi è stata tanto dibattuta la questione della forma filtrabile del bacillo tubercolare potrebbe pensarsi che questa sia prevalentemente in causa nel determinismo della tubercolosi cronicissima fibrosa.

Ma prima di tentare di risolvere questo quesito, dobbiamo cercare di assicurarci se queste forme filtrabili esistano effettivamente.

Dalla nostra esposizione precedente abbiamo visto come fino a questo momento non si abbiano esperienze concordi nei loro risultati e molti AA. pur avendo ottenuto effetti positivi convengono tuttavia nel riconoscere che la questione sia attualmente *sub iudice* e che in tutti i modi essa non debba ancora uscire dall'àmbito del laboratorio.

Esporremo ora le nostre esperienze e dalla loro critica cercheremo di ricavare qualche contributo alla questione della esistenza di una forma filtrabile del bacillo tubercolare.

ESPERIENZE PERSONALI.

Mi sono servito dell'escreato di dieci individui di età avanzata (dai 50 ai 70 anni) per i quali si era fatta diagnosi di tubercolosi polmonare cronica fibrosa in base ai dati anamnestici, all'esame clinico, radiologico e al decorso della malattia. Per il genere delle mie ricerche la diagnosi non poteva essere confermata dalla dimostrazione diretta del bacillo anzi ho scartato tutti quei casi nei quali la ricerca del bacillo fosse stata positiva non solo all'esame comune, ma anche col metodo dell'arricchimento per il quale nelle presenti ricerche mi sono servito del metodo del Ronchese. Qui va ricordato che per mia esperienza precedente nelle tubercolosi polmonari cronicissime, fibrose, in genere la ricerca del bacillo di Koch risulta negativa anche coi metodi di arricchimento.

L'accertamento diagnostico più sicuro è stato dato, come vedremo, dalla prova biologica positiva.

Inoltre, questi individui, in genere malati da qualche diecina di anni presentavano dei segni clinici indiscutibili su cui era stata basata la diagnosi, ed io ho avuto cura di scegliere dei soggetti che per le emottisi precedentemente sofferte, per i segni fisici e soprattutto per i caratteri dell'esame radiografico non lasciavano alcun dubbio sulla natura tubercolare della lesione polmonare. Ma anche se si volesse essere ipercritici e si ammettesse che si sia trattato di una delle forme di pseudotubercolosi, si dovrebbe ammettere che tutti e dieci gli individui studiati fossero stati affetti da tale forma; inoltre ciò è escluso dalla morte costantemente ottenuta nelle cavie iniettate.

La tecnica eseguita è la seguente:

In una sputacchiera ben pulita e sterilizzata ho fatto raccogliere per 24 ore l'escreato del malato. Sono andato quindi alla ricerca del bacillo di Koch prima direttamente e poi col metodo di arricchimento del Ronchese. La colorazione è stata eseguita sempre col metodo di Ziehl Nielsen. Dopo assicurato dell'assenza del bacillo ho versato il contenuto della sputacchiera in un barattolo di vetro con tappo smerigliato precedentemente sterilizzato per un'ora a 140° C°. Aggiungevo, secondo la tecnica consigliata da Petragnani, il doppio del volume di una soluzione 4 % di soda caustica e il tutto lo portavo in termostato per un'ora avendo cura di agitare di tanto in tanto. Quindi neutralizzavo esattamente con una soluzione di HCl, diluito (un vol. di acido cloridrico dens. 1,20 su 9 vol. di H_2O), versandone un volume corrispondente ai due terzi di quello della soluzione di soda caustica precedentemente adoperata. Queste manovre sono state eseguite con tutte le regole della asepsi.

Una parte della soluzione così trattata la filtravo attraverso candele *Chamberland L. 3* sterilizzate, per le quali mi ero assicurato precedentemente del buon potere filtrabile. All'uopo ho fatto passare attraverso la candela che volevo provare una emulsione di cultura di micrococco del Bruce e il filtrato lo seminavo in tubi di agar, che dopo 48 ore di termostato dovevano rimanere sterili.

Filtrata una parte degli sputi trattati nel modo precedentemente descritto, iniettavo alla faccia interna della coscia una o due cavie per ognuno dei dieci escreati con un centimetro cubo del filtrato e una o due cavie con un centimetro cubo dell'altra parte dell'escreato non filtrato.

Le cavie iniettate dell'escreato avevo cura di tenerle in gabbie a parte e separate da quelle inocultate col filtrato.

Tanto nelle une che nelle altre compariva pochi giorni dopo una ulcerazione nel punto di inoculazione. Queste ulcere erano a margini ben netti, tagliati a stampo a fondo lardaceo, ricoperto di una essudazione aderente al fondo. Presa una parte di questa essudazione con un'ansa l'ho spalmato su di un vetrino e dopo asciugata e fissata l'ho colorata col metodo di Ziehl Nielsen.

Due volte su dieci ho notato sicuramente delle forme bacillari acido resistenti, piccole, esili, quasi granulari in cavie iniettate di sputo non filtrato. Nelle cavie corrispondenti agli altri otto sputi e in tutte le altre inoculate di filtrato non ho mai notato forme acido resistenti nell'essudato prelevato dall'ulcerazione.

In queste ultime sono andato alla ricerca dei granuli di Much e all'uopo mi sono servito della II colorazione di Much, che trascrivo dal LUSTIG: *Malattie infettive dell'uomo e degli animali.* « Secondo il II metodo di Much si colora con una soluzione di metil violetto così preperata: Si saturano 10 cmc. di alcool assoluto con violetto di metile, vi si aggiungono 100 cmc. di acido fenico 2 %. In tale soluzione si tiene il preparato, bollendo per breve tempo oppure a 37° per 24 ore o anche a temperatura di stanza per 48 ore. Si passa 1-5 minuti nel *Lugol;* un minuto in acido nitrico 5 %. 10 secondi in acido

cloridrico 3 %; si lava in alcool acetone a parti uguali. Colorazioni di contrasto, secondo Much non sono necessarie, ma può usarsi fucsina carbolina molto diluita o safronina acquosa ».

Con questo metodo di colorazione ho osservato quasi sempre la presenza più o meno abbondante di granulazioni di Much o meglio di Schrön-Mircoli nell'essudato della ulcerazione.

A questo punto mi sono fatto la domanda se gli sputi non bacilliferi fossero capaci di determinare l'ulcerazione tanto più che questa si produceva anche dopo l'iniezione del materiale filtrato ed ho voluto vedere quanta parte potesse avere la miscela soda caustica HCl nella produzione dell'ulcera. All'uopo ho preparato degli sputi non bacilliferi, emulsionandoli in una certa quantità di soluzione fisiologica sterile ed ho tenuto la miscela in termostato per 12 ore. Di questa sospensione abbastanza omogenea così ottenuta ho iniettato un cmc. in tre cavie alla faccia interna della coscia ed altre tre cavie l'ho iniettate con un cmc. di una miscela di soluzione fisiologica e di soda caustica neutralizzata con acido cloridrico, non contenente sputi.

Le prime cavie non hanno presentato nei giorni successivi alcuna ulcerazione mentre nelle seconde nel punto di iniezione si è notato una ulcerazione uguale a quella delle precedenti. Da ciò posso concludere che l'emulsione di sputi non bacilliferi di per sè non produce ulcera nel punto di inoculazione mentre l'ulcerazione è determinata dalla soluzione soda caustica acido cloridrico.

Delle emulsioni degli sputi ho fatto delle culture in provettoni al terreno di Petragnani: *latte ovo fecola al verde di malachite* e in palloni di brodo glicerinato; culture negli stessi terreni furono fatte col materiale filtrato attraverso candela *Chamberland L. 3.*

Sul terreno di Petragnani le culture sono rimaste sterili tanto quelle seminate con l'emulsione di sputi in soda caustica e HCl quanto quelle seminate degli stessi sputi filtrati.

Questo risultato non infirma affatto quelli ottenuti dal Petragnani perchè bisogna tener presente che più difficilmente si deve ottenere lo sviluppo di culture seminate con sputi non bacilliferi e come ho già detto io avevo scartato quelli che presentavano qualche forma acido resistente alla prova dell'arricchimento.

Delle culture in brodo glicerinato con gli sputi e rispettivamente coi filtrati di essi quindici rimasero sterili e in cinque (di quelle seminate di sputi non filtrati), pochi giorni dopo si sviluppò un velo abbastanza spesso. Questo velo, raccolto con un'ansa l'ho fissato in alcool e, come se fosse un tessuto, l'ho incluso in paraffina e ne ho eseguito delle fette che ho poi colorato col metodo di Ziehl Nielsen. In nessuna di esse ho notato bacilli acido resistenti, viceversa posso confermare l'esistenza di forme filamentose cianofile sulla cui interpetrazione però non mi sentirei sicuro di attribuirla a forme speciali dello stesso bacillo di Koch

Le cavie iniettate, per i primi tre mesi non hanno presentato alcun disturbo, in seguito cominciarono a dimagrire e tutte, costantemente dal 5° al 6° mese dalla inoculazione sono venute a morte spontanea in uno stato più o meno avanzato di dimagrimento.

Questo però non è stato molto spiccato e non ha condotto l'animale fino alla cachessia. Gli animali in genere hanno preso il cibo regolarmente quasi fino all'ultimo giorno di vita.

Anche le cavie iniettate di sputi e rispettivamente dei loro filtrati, senza il precedente trattamento con la soda e HCl hanno avuto lo stesso decorso e la stessa fine.

Alla autopsia non ho notato mai lesioni tubercolari apparenti. La milza e il fegato di consistenza e volume normali non presentavano alterazioni di sorta, le glandole inguinali e peribronchiali spesso di volume normale, qualche volta erano ingrossate, ma non caseificate. Il succo di questi organi e l'esame istologico di essi non hanno fatto rilevare mai la presenza di bacilli acido-resistenti.

Fatta la colorazione di Much nello striscio di succo di milza ho notato qualche volta la presenza di granuli di Much.

Il succo della milza di sei cavie di cui tre iniettate di sputi e tre di filtrati di essi, fu seminato in terreno Petragnani che rimase sterile e fatta dell'organo una emulsione in soluzione fisiologica sterile furono rispettivamente iniettate con un cmc. alla faccia interna della coscia altre sei cavie, le quali morirono dopo sei mesi presentando un decorso simile alle precedenti. La sezione di questi animali dette esito negativo, e la loro milza, dall'apparenza perfettamente normale, presentava solo granuli di Much. Qui desidero insistere sul fatto che io ho ottenuto risultati perfettamente identici sia nelle cavie iniettate con gli sputi che in quelle iniettate dei filtrati, quando abbia adoperato sputi non bacilliferi appartenenti ad individui affetti da tubercolosi fibrosa.

Come controllo a queste esperienze mi sono servito di tre sputi abbondantemente bacilliferi di individui affetti da tubercolosi attiva caseosa e l'ho trattato come i precedenti con soda e HCl. Filtrata una parte di essi attraverso candela *Chamberland L. 3* ho iniettato rispettivamente 3 cavie con un cmc. di autolisato di sputi e altre tre con un cmc. di filtrato.

Settanta giorni circa dopo l'iniezione sono morte le cavie iniettate dell'autolisato degli sputi. Esse presentavano una tubercolosi caseosa delle glandole inguinali, mesenteriche e peribronchiali. Il fegato e la milza erano aumentati enormemente di volume e si presentavano cosparsi di tubercoli abbondantemente disseminati.

Le cavie iniettate di filtrato sono sopravvissute alle precedenti e sono venute a morte tre mesi dopo. La sezione degli animali ha fatto rilevare l'integrità degli organi e nessuna forma acido-resistente fu possibile rilevare nelle glandole, nel fegato e nella milza.

CONSIDERAZIONI CRITICHE.

La quistione dell'esistenza di una forma filtrabile del bacillo tubercolare è ancora dibattuta ed anche gli autori che sono propensi ad affermarla, non la giudicano ancora come dimostrata e concordemente affermano che essa ha bisogno di ulteriori indagini e conferme prima che questa nuova conoscenza sul ciclo evolutivo del bacillo di Koch possa varcare la soglia del laboratorio per entrare nella clinica e prima che essa possa influire sulle questioni igienico sociali.

Alcuni osservatori come Bezançon, Handouroy, Vaudremer, ecc., hañno avuto dei risultati nettamente positivi tanto nella prova culturale che biologica, altri come Vannucci hanno avuto risultati negativi alle prove culturali e positive in quelle biologiche; qui va notato che in alcune esperienze le prime cavie iniettate non presentarono alcuna lesione tubercolare mentre l'emulsione della loro milza inoculata a una seconda serie di cavie rese queste nettamente tubercolose, o in alcune soltanto la milza presentava scarsi bacilli acido-resistenti.

Il Valtis adopera dei filtrati di pus tubercolare e le sue cavie iniettate muoiono tardivamente in progressiva cachessia senza presentare il quadro anatomo-patologico della tubercolosi.

Altri osservatori infine, come Petragnani, Dessy, ecc. dal materiale filtrato non hano mai ottenuto nulla sia nei terreni di cultura che alla prova biologica.

Ho già fatto notare che il Petragnani ha sacrificato le cavie dal secondo al terzo mese dalla iniezione e non ha mai trovato negli organi nè alterazioni anatomiche nè bacilli acido-resistenti.

Forse questo osservatore è stato indotto a negare decisamente l'esistenza di una forma filtrabile perchè egli ha sacrificato le sue cavie senza aspettare la morte spontanea che si può supporre sarebbe avvenuta dopo cinque o sei mesi dall'inoculazione del bacillo tubercolare.

Le mie esperienze non hanno portato nessun dato di fatto decisivo per ammettere la forma filtrabile del bacillo tubercolare, ma la morte spontanea avvenuta nelle cavie dopo sei mesi circa dalla iniezione di filtrato, mi fa pensare che attraverso la candela *Chamberland* sia dovuta passare qualche cosa di patologico che più lentamente abbia ucciso l'animale senza provocare alcuna lesione apprezzabile.

Queste mie esperienze sono completamente concordi con quelle di Montemartini il quale per le cavie iniettate di filtrato ha aspettato la morte spontanea, che è avvenuta verso il 5° o 6° mese circa. Anche nelle cavie del Montemartini non fu mai trovata alcuna lesione anatomica nè la presenza di bacilli acido-resistenti.

Si è parlato in questi casi di una sostanza tossica capace di generare la morte, ma a tale ipotesi si è obbiettato che troppo a lungo vivono le cavie e in condizioni generali abbastanza buone.

Noi pur non rigettando questa obbiezione pensiamo che allo stato attuale delle nostre conoscenze non sapremmo dire quale sia la causa che conduce a morte a così lunga scadenza le cavie iniettate di filtrato.

Maggior valore per escludere la forma filtrabile si può attribuire alla sterilità delle culture di filtrati di bacilli tanto in terreno Petragnani che in brodo glicerinato, tanto più che i corrispondenti terreni seminati di sputi bacilliferi hanno dato rigoglioso sviluppo al germe acido-resistente.

Ma accanto a questi risultati culturali non si può negar valore alla morte sia pur tardiva delle cavie iniettate di filtrato quantunque esse non avessero presentato nulla che dimostrasse direttamente la presenza di bacilli acido-resistenti.

Dobbiamo ricordare però che alcuni autori nelle culture di bacilli tubercolari hanno descritto la così detta forma filamentosa cianofila non acido-resistente la quale in un primo momento coesiste con le forme bacillari comuni. In questi filamenti sono stati descritti dei granuli resistenti al Gram e per questi caratteri identificati ai granuli di Much o di Schrön-Mircoli. Questi granuli rimarrebbero unici rappresentanti nelle culture vecchissime di 200 giorni nelle quali non si riscontra più nè la forma filamentosa nè quella bacillare comune.

Per questa ragione essi sono stati interpretati come la forma più resistente nel ciclo vitale del bacillo tubercolare.

Tale osservazione fatta nelle culture trova a parer mio riscontro nella presenza di granuli di Much che io molto spesso ho notato nella milza delle cavie iniettate di filtrati o di sputi non bacilliferi.

A tale osservazione va fatta la riserva che i granuli di Much, considerati da questo autore come forme vegetative del bacillo della tubercolosi sono stati interpretati dal Behring come sostanze di riserva e di provvista del bacillo e dal Kossel come sostanze di composizione chimica differente dal restante corpo bacillare e costituite da grassi o lipoidi.

C'è infine chi mette in dubbio l'esistenza di dette granulazioni e li attribuisce a residui di colore.

Io debbo aggiungere che, come controllo, ho eseguito la colorazione di Much su strisci di milze di cavie sane ed uccise in laboratorio allo scopo di prelevare il complemento per la reazione di Wassermann. Anche nel succo di queste milze sebbene in proporzioni molto minori e non così costantemente ho notato qualche raro granulo colorato in bleu e ciò mi rende molto dubbioso sulla interpetrazione degli strisci di milza delle cavie iniettate sebbene in questi i granuli fossero stati molto più abbondanti.

Debbo notare inoltre che con l'autolisato di sputi sicuramente ed abbondantemente bacilliferi io ho ottenuto sviluppo rigoglioso nei terreni di cultura e le cavie iniettate sono morte circa in 70ª giornata col quadro della tubercolosi generalizzata. Invece il filtrato degli stessi sputi ha lasciato sterili i terreni di cultura e le cavie iniettate sono morte circa al 6° mese senza presentare segni anatomo-patologici di malattia nè presenza di bacilli negli organi, così come avevo osservato quando avevo adoperato sputi non bacilliferi

di individui anziani affetti da tubercolosi polmonare cronicissima fibrosa. La caratteristica dei risultati ottenuti con gli sputi non bacilliferi è che essi sono stati sia nelle culture che alla prova biologica uguali, tanto con gli sputi filtrati che con quelli non filtrati. Volendo dare una spiegazione a questo fenomeno si potrebbe essere indotti a pensare che negli sputi non contenenti bacilli acido-resistenti debbono trovarsi delle forme filtrabili e probabilmente solo queste. In seguito a tale ipotesi sarebbe legittima la domanda se le tubercolosi cronicissime fibrose, assumano un decorso molto lento con buona reazione dell'organismo più che per le condizioni speciali del terreno per la varietà del germe che potrebbe essere supposto nella fase filtrabile. Ma le mie esperienze sono troppo poche e mal sicure per costituire una base solida a fale ipotesi.

D'altra parte noi sappiamo dall'anatomia patologica che spesso focolai fibrosi incapsulano completamente piccole e scarse zone caseose rimaste così isolate, ma contenenti bacilli acido-resistenti non di rado ben virulenti.

È poi di conoscenza acquisita che spesso gli sputi tubercolari che non si dimostrano bacilliferi tanto all'esame diretto che con l'arricchimento producono tuttavia nella cavia la morte col quadro comune della tubercolosi generalizzata; e tale reperto è stato confermato anche da mie esperienze in un precedente studio sulla tubercolosi polmonare nei vecchi.

Quando ho adoperato escreati di forme cronicissime non bacillifere, i risultati uguali ottenuti nelle cavie iniettate tanto di materiale filtrato che non filtrato, mi fanno pensare che dalla sostanza caseosa incapsulata passi nell'organismo attraverso il tessuto fibroso ciò che nella candela di *Chamberland* filtra attraverso i pori di porcellana e cioè probabilmente qualche volta solo sostanze tossiche.

Così si può spiegare come gli sputi non bacilliferi che io ho preso in esame filtrati o non abbiano dato gli stessi risultati, i quali consistono essenzialmente nella sterilità delle culture e nel provocare dopo cinque o sei mesi la morte delle cavie senza che queste presentassero alcuna lesione specifica nè forme acido-resistenti negli organi.

Ulteriori studî ed esperienze, se potranno confermare questa ipotesi ci daranno un criterio più sicuro per stabilire se un individuo affetto da tubercolosi polmonare fibrosa sia o no contagioso.

Se in seguito alla negatività della presenza del bacillo di Koch si può dimostrare con la prova biologica che la cavia iniettata è morta solo per fatti tossici (e questa ipotesi esige ulteriore conferma potendo essere messa in dubbio soprattutto dall'osservazione dei granuli di Much che io ho fatto nella milza delle cavie, con le dovute riserve già esposte), potremo con più fondatezza pronunziarci sulla non contagiosità del soggetto.

In rapporto alla filtrabilità del bacillo tubercolare oggi si agita la quistione se la tubercolosi della madre possa trasmettersi attraverso il filtro placentare al feto, il quale erediterebbe direttamente il germe. Favorevoli a questa ipotesi si dimostrano Couvellaire, Calmette, Valtis, Lecomme, Sergent, Durand, Benda, ecc.

Molti di questi autori hanno notato che feti di madri tubercolose o neonati delle stesse madri e morti nei primi mesi di vita, non presentano lesioni tubercolari apprezzabili, ma la presenza di qualche bacillo acido-resistente nelle glandole.

Gli estratti degli organi invece, iniettati nelle cavie non provocano in queste lesioni tubercolari, ma in esse si rinvengono spesso nelle glandole, bacilli acido-resistenti, e dove questi siano assenti possono essere ritrovati in altre cavie iniettate in secondo tempo con estratti di organi delle prime.

Sebbene queste osservazioni ed esperienze sembrerebbero confermare il concetto della eredità della tubercolosi, gli stessi autori citati danno molta importanza al contagio familiare per lo sviluppo della tubercolosi nei nati da genitori affetti dalla malattia.

Il Petragnani giustamente fa osservare che non si può paragonare il filtro placentare a quello di porcellana e lo stesso autore nei suoi studî sulla anafilassi ereditaria ha notato che attraverso la placenta non passa alcun siero di sangue eterologo, sicchè vi è solo e sempre una eredità passiva della anafilassi e da ciò egli deduce che se nessun fatto interviene a ledere la placenta, questa non lascia passare neppure l'eventuale virus tubercolare filtrabile.

Alla fine di questa nostra esposizione volendo raccogliere una conclusione da quanto abbiamo detto, c'è da porsi il problema se realmente esista la forma filtrabile del bacillo tubercolare.

I risultati ottenuti dai varii Autori sono, in vero, molto discordi e mentre alcuni in base alle loro osservazioni l'affermano incondizionatamente altri la negano decisamente. Dobbiamo dire che sono pochi gli autori, come il Vannucci e qualche altro, che abbiano ottenuto risultati così facili e sicuri di una tubercolosi disseminata e mortale nelle cavie iniettate di filtrato. Altri non hanno notato lesioni specifiche ma hanno osservato qualche bacillo acido-resistente nelle glandole o nella milza delle cavie iniettate di materiale filtrato e qualche volta quando il risultato è stato negativo l'iniezione ad altre cavie di una emulsione di organi delle prime ha provocato la presenza di bacilli acido-resistenti nella milza o nelle glandole senza altre alterazioni.

Sorprende però come mai queste cavie che albergano nei loro organi dei bacilli acido-resistenti non siano divenute tubercolose nel modo usuale.

Le culture poi, in genere, e salvo qualche eccezione, sono rimaste sterili anche a molti autori che avevano ottenuto una tubercolosi disseminata e mortale nelle cavie iniettate di filtrato.

Altri Autori in base ai loro risultati biologici e culturali negano ogni valore alla forma filtrabile. Abbiamo visto come il Petragnani abbia ucciso le cavie verso il secondo mese e l'abbia trovate immuni da ogni infezione specifica; egli però non ha aspettato la morte spontanea, cosa che si è verificata nelle esperienze mie e di altri AA. verso il 5° o 6° mese dalla iniezione. In esse però non si sono trovate lesioni specifiche nè bacilli acido-resistenti e perciò si è concluso per una causa tossica della morte.

Questi risultati riconfermati dalle mie esperienze mi indurrebbero a negare valore alla esistenza della forma filtrabile del virus tubercolare e i miei

controlli eseguiti con sputi abbondantemente bacilliferi convalidano maggiormente questo concetto se si ammette che la morte delle cavie sia avvenuta per fatti tossici. Ma io ho trovato nella milza di questi animali dei granuli di Much a cui, in mancanza del reperto tubercolare comune, potrebbe essere attribuita la loro morte tardiva. Questo fatto acquista maggior valore se si mette in rapporto con alcuni caratteri osservati da varii autori nelle culture ottenute da materiali tubercolari filtrati. Infatti noi abbiamo già visto che le forme filamentose cianofile contengono dei granuli; i quali, per i loro caratteri tintoriali rispetto al Gram si possono identificare con quelli di Much.

In conclusione dalle mie esperienze non ho ricavato dati sicuri per la forma filtrante del bacillo tubercolare, ma la morte tardiva delle cavie e la presenza nella loro milza di granuli di Much mi fanno pensare che attraverso le candele di porcellana qualche cosa di infettivo debba realmente passare.

Nelle tubercolosi cronicissime fibrose probabilmente avviene una filtrazione naturale nello stesso organismo e ulteriori esperienze dovranno decidere se questi filtrati siano realmente infettivi o soltanto tossici; per avere un criterio di più nello stabilire la possibilità del contagio in individui affetti da tubercolosi polmonare prevalentemente fibrosa.

BIBLIOGRAFIA.

1. Arloing S. *Transformation du B. de Koch*. Congrés de Paris, 1900.
2. Arloing S. e Courmont P. *Sur l'obtention des cultures homogènes*. C. R. Acad. des Sciences, 8 agosto 1898.
3. Auclair. *Les modifications du bacille tuberculeux humain*. Arch. de Méd. Exper., giugno 1904, n. 4.
4. Bezançon F. e Philibert A. Bull. de Soc. d'Études Scientif. sur la Tuberc., seduta maggio 1912 e marzo 1914; C. R. de la IV Conférence de l'Union Internationale contre la Tuberculose, Lausanne 5-7 agosto 1924, p. 80; La Presse Médicale, 9 gennaio 1926, n. 3, p. 33.
5. Bezancon F., Philibert A. e Handuroy P. C. R. de la Soc. de Biol., t. XC, p. 475.
6. Bezancon F. e Handuroy P. Revue de la Tuberc., 1924, n. 2.
7. Arloing F., Dufourt A. e Malartre. C. R. de la Soc. de Biol., 1926, n. 1, p. 46; Paris Médical, 2 gennaio 1920.
8. Calmette A., Valtis J., Negre L. e Boquet A. C. R. de l'Acad. des Sciences, 1925, p. 491.
9. Dessy G. Boll. Istituto Sieroter. Milanese, 1925, n. 1, p. 41.
10. De Potter. C. R. de la Soc. de Biologie, t. II, 1924, p. 922.
11. Ferran J. *Études sur le saprophytisme des bacilles tubercoligènes*. Congrès Intern. de la Tuberc., Paris, 1905, p. 170.
12. Fontes A. Memoris do Instituto Oswaldo Cruz, t. XV, fasc. 1, p. 181, aprile 1910.
13. Klein. Centr. f. Bakt., vol. XII, pag. 905, 1912.
14. Favre M. e Deviens J. C. R. de la Soc. de Biol., 7 novembre 1921, pag. 858.
15. Handuroy P. La Presse Médicale, 1926. n. 15, p. 227.
16. Handuroy P. e Vaudremer A. C. R. de la Soc. de Biol., 22 dic. 1923, p. 1276.
17. Durand H. e Vaudremer A. Ibid., tomo I, 1924, p. 916.
18. Durand H. Ibid., t. II, 1924, p. 11.
19. Durand H. e Charcbauski. Ibid., 1925, p. 499.
20. Arloing F. e Dufourt A. Ibid., 1926, n. 22, p. 65; Acad. de Médecine, Paris, 27 aprile 1926.
21. Philibert. Bull. de la Soc. d'Études Sc. sur la Tuberculose, 2a Serie, t. II, n. 1.
22. Montemartini. Bollettino Ist. Sier. Mil., 1925, n. 1, p. 1.
23. Periti E. *La Tubercolosi polmonare nei vecchi*. Riv. crit. di Clin. Medica, n. 22-23, anno 1922.

24. PETRAGNANI G. *Alla ricerca della forma filtrabile del virus tubercolare*. Boll. Ist. Sier. Mil., fasc. IV, 1926.
25. ID. Lo Sperimentale, fasc. 5 e 6, 1922.
26. ID. Boll. Ist. Sier. Mil., fasc. III, 1926.
27. VERDINA C. Giorn. della R. Accad. di Medic. di Torino, 1924, p. 348; Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1926, n. 4, p. 208.
28. VANNUCCI D. Riv. Crit. di Clinica Medica, a. XXIV, n. 33, nov. 1923; Lo Sperimentale, a. LXXVIII, fasc. III, 1924.
29. VALTIS J. C. R. de la Soc. de Biol., 1924, t. I, p. 19; Ibidem, 1924, t. I, p. 74; Ibidem, t. I, p. 1130; Ibidem, 1926; Annales de l'Institut Pasteur, n. 6, 1924, pag. 453.
30. VEBER M. T. C. R. de la Soc. de Biol., 1926, n. 1, p. 8

IV.

OSPIZIO UMBERTO I (PRESSO L'OSPEDALE DEL SS. SALVATORE AL LATERANO)
Primario: Prof. G. LAURENTI

La capacità vitale nel pneumotorace terapeutico

per il dott. VINCENZO MONALDI, assistente volontario.

Con il nome di *capacità respiratoria vitale* proposto da Hutchinson s'intende il volume di gas messo in movimento tra un'ispirazione profonda e un'espirazione forzata.

Risulta di tre fattori:

a) « aria respiratoria corrente », cioè volume di aria messa in movimento tra un'inspirazione e un'espirazione ordinaria, effettuate in riposo respiratorio;

b) « aria complementare », cioè quella introdotta a mezzo di un'inspirazione profonda;

c) « aria supplementare », cioè emessa a mezzo di espirazione forzata.

Non si tiene conto dell'aria residua, costituita da quella quantità che data la costituzione anatomica dell'apparato respiratorio non può essere emessa.

Il pneumotorace terapeutico modificando profondamente la meccanica del respiro deve altresì modificare i valori della C. V.

Il comportamento di detti valori, i rapporti della C. V. con l'andamento clinico, radiologico e obiettivo del pnx, l'importanza del controllo della C. V. nella pratica pneumotoracica sono l'oggetto di questo breve studio.

Per la misura della C. V. ho usato uno spirometro tipo Hutchinson rappresentato da un gasometro pescante in acqua e munito di un indicatore mobile che segue i suoi movimenti, questi vengono registrati su una ruota graduata in centimetri cubi.

La comunicazione dello spirometro con l'apparato respiratorio avviene mediante un tubo di caoutchouc, alla cui estremità si pone un boccale di vetro.

Ogni precauzione tecnica è stata presa; posizione identica nelle diverse prove, petto denudato, stomaco vuoto, riposo respiratorio da qualche tempo.

Speciale cura ho avuto per l'insegnamento della cacciata d'aria nello spirometro.

Per consiglio del prof. Baglioni, direttore dell'Istituto di Fisiologia della R. Università ho eseguito il controllo sistematico su ventisei soggetti sottoposti a pneumotorace artificiale nell'Ospizio Umberto I, gentilmente messi a mia disposizione dal primario prof. G. Laurenti; ho tralasciato il controllo nei primissimi rifornimenti non potendosene avere valori attendibili per le speciali condizioni dei pazienti.

Ho tenuto conto relativo del sesso, dell'età, della statura, della circonferenza toracica, della espansibilità toracica respiratoria, del peso, della professione e delle condizioni patologiche polmonari, avendo questi fattori importanza nei valori della C. V. assoluta e quindi non facendo parte di questo studio.

Ho poi intrapreso una serie di controlli saltuari su individui sottoposti a pneumotorace per confermare i risultati ottenuti nei controlli sistematici.

Nella tabella che segue trascrivo alcuni casi illustrativi, con la data, il numero del rifornimento, la quantità di gas immessa, la C. V. presa prima del rifornimento e la C. V. presa dopo il rifornimento, Per chiarezza ho denominato la prima C. V. disponibile e C. V. limitata la seconda. Ho aggiunto rilievi obiettivi e radiologici, e osservazioni sulla pressione manometrica e sull'andamento clinico della malattia.

M. Maria, anni 22, altezza 1,62, circonferenza toracica cm. 81, espansibilità toracica cm. 4, peso Kg. 52. Ammalata da un anno; diagnosi clinica bronco polmonite specifica del lobo superiore destro. Reperto radiologico: marezzatura di quasi tutto l'ambito destro, con areole al disopra dell'ilo. Inizia il pneumotorace a D. il 19 novembre 1925.

Data		N. del riforn.	Gas introdotto	C. V. dispon.	C. V. limitata	Rilievi obbiett.	Rilievi radiolog.	Osservazioni
16 febbraio	1926	—	—	—	—	—	Gas nell'apice e nel III esterno delle regioni sottost.	—
19 febbraio	»	14	375	1900	1650	—	—	Prs. negative
2 marzo	»	15	450	1800	1650	—	—	—
9 marzo	»	16	375	1800	1600	—	—	—
17 marzo	»	17	400	1700	1500	—	—	—
29 marzo	»	18	400	1600	1450	—	—	—
22 aprile	»	20	500	1500	1400	—	—	—
4 maggio	»	21	500	1450	1400	Quasi mutismo su tutto l'amb.	Pnx subtotale	—
28 maggio	»	23	500	1500	1450			
9 giugno	»	24	400	1450	1450	—	Pnx totale D.; moncone polm. total. accollato alla parete posteriore nella regione paravertebrale	Condizioni generali ottime; esp. negativo. Pressioni negative
21 giugno	»	25	425	1450	1450	—		
7 ottobre	»	34	350	1500	1500	Mutismo assoluto su tutto l'amb.		

B. Mario, anni 19, altezza 1,68, circonferenza toracica 81, espansibilità toracica respir. cc. 3 1/2. Peso Kg. 50. Ammalato da 4 mesi. Diagnosi clinica:

infiltrazione specifica broncopneumonica del polmone sinistro; leggera infiltrazione apicale e sottoapicale D. Inizia il pneumotorace il 14 giugno 1926.

Data		N. del riforn.	Gas intro-dotto	C. V. dispon.	C. V. limitata	Rilievi obbiett.	Rilievi radiolog.	Osservazioni
		—	—	2700	—	—	Pnx laterale. Il gas circonda il polmone per tutta l'altezza	—
28 giugno	1926	6	400	1850	1625	—	—	—
2 luglio	»	7	450	1825	1650	—	—	—
5 luglio	»	8	500	1800	1600	Resp. indebolito, quasi abolito in basso	—	—
8 luglio	»	9	450	1700	1500	—	—	—
15 luglio	»	10	450	1750	1550	—	—	—
22 luglio	»	11	400	1650	1500	—	—	—
28 luglio	»	12	350	1600	1500	Quasi ap. su tutto l'ambito. Voce afona appena apprezzabile	Pnx quasi totale. Moncone polmonare tutto circondato da gas ben compresso a forma di fuso. Il seno pl. complementare mostra una piccolissima falda di liquido	—
9 agosto	»	14	450	1600	1450	—	—	—
1 settembre	»	17	500	1500	1400	Resp. appena apprezzabile sulla paravertebrale	—	—
7 Settembre	»	18	450	1500	1400	—	—	—
15 ottobre	»	23	450	1425	1400	—	—	—
30 ottobre	»	25	450	1400	1400	Apnea su tutto l'ambito voce afona presente.	—	—

A. Vera, anni 17, altezza 1,51, circonferenza toracica cm. 87, espansibilità toracica 4 1/2, peso Kg. 57. Ammalata dal settembre 1925, inizia il pneumotorace il 16 ottobre 1925.

Data		N. del riforn.	Gas intro dotto	C. V. dispon	C. V. limitata	Rilievi obbiett.	Rilievi radiolog.	Osservazioni
		16	500	2400	2100	—	—	—
		17	550	2350	2050	—	—	—
		18	500	2250	2050	—	—	—
13 marzo	1926	19	500	2200	2050	—	Pnx sub-totale S. Il polmone ampiamente aderente al diaframma e ben dislocato in alto	—
29 marzo	»	20	550	2200	1950	Respiro bene apprezzabile sulla paravertebrale e in basso		—
14 aprile	»	21	550	2150	1950	—	—	—
30 aprile	»	22	550	2200	1950	—	—	—
14 maggio	»	23	375	2025	1900	—	—	—
25 maggio	»	24	300	1900	1800	—	—	—
5 giugno	»	25	300	1900	1800	—	—	—
18 giugno	»	26	300	1900	1800	Respiro appena apprezz. in basso sulla paravertebrale; voce afona presente	Pnx totale; moncone polmonare quadrangolare con limitato movimento respiratorio aderente in basso	Ha fatto esercizi di ginnastica respiratoria; pressioni sempre negative; condizioni generali ottime; espettorato negativo
5 ottobre	»	40	400	1700	1650	—	Notevole spostamento degli organi mediastinici	—
11 novembre	»	43	250	1600	1550	—	Il seno complem. mostra una piccolissima falda di liquido	—

L. Angelo, di anni 31, altezza m. 1,65, circonferenza toracica cm. 88, espansibilità toracica 4 1/2, peso Kg. 64. Ammalato da tre anni. Diagnosi clinica: infiltrazione specifica bronco polmonitica del lobo superiore destro. Reperto radiologico: marezzatura di media densità nella regione sottoclaveare.
Inizia il pnx. il 5 agosto 1926.

Data	N. del riforn.	Gas intro dotto	C. V. dispon.	C. V. limitata	Rilievi obbiett.	Rilievi radiolog.	Osservazioni
8 agosto 1926	3		2800	2250	—		—
12 agosto »	4		2500	2000	—	—	—
17 agosto »	5		2400	2000	—	—	—
21 agosto »	6	400	2250	1900	Mutismo assoluto su tutto l'ambito, all'infuori della paravertebrale in basso ove si ha respiro soffiante. Voce afona presente. Fremito v. t. rinforzato in basso	Pnx sub-totale. Moncone polm. avvolto completamente da gas; in basso si nota stria di aderenza diaframmatica	Prs. negat. Esp. negativo. Condizioni generali e di nutrizione ottime
26 agosto »	7	450	2100	1850	—	—	—
1 settembre »	8	450	2100	1800	—	—	—
7 settembre »	9	500	2050	1700	—	—	—
17 settembre »	10	500	2050	1750	—	—	—
23 settembre »	11	450	1900	1650	—	—	—
1 ottobre »	12	350	1900	1650	—	—	—
7 ottobre »	13	400	1850	1650	—	—	—
21 ottobre »	14	350	1800	1700	—	—	—
24 ottobre »	15	350	1800	1650	—	—	—
28 ottobre »	16	400	1750	1600	—	—	—
29 ottobre »	18	450	1750	1600	—	—	—

G. Annunziata, anni 19, altezza 1,54, circonf. toracica 76, espansibilità toracica 2 1/2, peso Kg. 44,500, ammalata da tre anni; reperto radiologico: marezzatura diffusa di tutto il campo con grossa areola, apice opacato a D. Nel polmone S. marezzatura dell'apice e sott'apice. Inizia a D. il pneumotorace il 24-12-1925.

Data	N. del riforn.	Gas intro-dotto	C. V. dispon.	C. V. limitata	Rilievi obbiett.	Rilievi radiolog.	Osservazioni
14 dicembre 1926	—	—	2500	—	—	(1) 8 febbr. 1926. Il gas occupa il III esterno del campo; non vi è liquido	Esp. sempre positivo. Condizioni generali scadute. Pressioni positive dopo il rifornimento
26 dicembre »	3	450	2300	1600	—	—	
21 gennaio »	7	500	1800	1300	—	—	
30 gennaio »	8	600	1900	1400	—	(2) 3 maggio 1926. Il gas è raccolto lateralmente per tutta l'altezza dell'emitorace. Organi mediastinici lievemente spostati	—
4 febbraio »	9	400	1800	1300	Fenomeni ascoltatori quasi invariati	—	—
10 febbraio »	10	450	1650	1350	—	—	—
17 febbraio »	11	400	1600	1400	—	—	—
6 marzo »	13	525	1700	1300	—	—	—
16 marzo »	14	475	1750	1550	—	—	—
25 marzo »	15	525	1800	1500	—	—	—
31 marzo »	16	550	1800	1525	—	—	—
22 aprile »	19	500	1850	1600	—	—	—
7 maggio »	21	350	1700	1500	—	—	—
12 maggio »	22	400	1750	1500	Modica riduzione dei fenomeni ascoltatori	—	—
19 maggio »	23	450	1500	1300	—	—	—

CONTROLLI SALTUARI.

Nome	Data		N. dei riforn.	Gas intro-dotto	C. V. dispon.	C. V. limitata	Note radiologiche
T. Amerigo . . .	31 agosto	1925	—	—	—	—	Pnx poliloculare D. Polmone collassato nella metà inferiore; nella metà superiore è aderente alle pareti per mezzo di digitazioni, tra cui è intercalato gas.
	26 gennaio	1926	56	500	2300	2900	Pnx come sopra
	31 maggio	»	62	500	2150	2000	Pnx subtotale. Il moncone è collassato in tutta la sua altezza
	15 novembre	»	74	4[illegible]0	2400	2200	Pnx subtotale
V. Franco	25 gennaio	»	34	500	2000	1800	Pnx totale laterale, vaste aderenze in basso al diaframma e in alto alla parete costale. Moncone polmonare arciforme
	4 febbraio	»	35	450	1900	1700	
	6 maggio	»	43	400	1800	1600	
B. Angelo	28 febbraio	»	27	550	3400	2900	Pnx poliloculare
B. Renato	5 maggio	»	41	450	2300	2000	Pnx basilare e latera-apicale diviso da una grossa stria opaca che dalla parete va verso il moncone polmonare
P. Guido	25 ottobre	»	74	400	2700	2400	Pnx latero-basilare; lieve quantità di liquido nel seno
V. Ida	30 ottobre	»	61	350	1400	1[illegible]00	Pnx completo
D. S. Maria . . .	6 novembre	»	32	400	1200	1200	Pnx completo
M. Giustina . . .	18 giugno	»	15	[illegible]50	2000	1900	Pnx subtotale
B. Annita	29 ottobre	»	42	450	22[illegible]0	[illegible]100	Il polmone ha movimenti respiratori

Il controllo della C. V. durante la pratica pneumotoracica mette in rilievo due valori: uno prima e uno dopo l'introduzione di gas nel cavo pleurico.

La differenza tra i due valori non è in necessario rapporto con la quantità di gas immesso. Nel primissimo periodo della cura essa si presenta sproporzionata dipendendo in questo tempo non dal solo fattore meccanico della compressione polmonare, ma da molteplici altre cause secondarie. Susseguentemente data l'avvenuta compressione dell'area respiratoria (parenchima) quella capace di accogliere l'aria che deve costituire la C. V., la differenza va divenendo meno sensibile. Fin dal primo tempo invece il suo andamento è legato nettamente alla qualità di pnx di cui dirò più sotto.

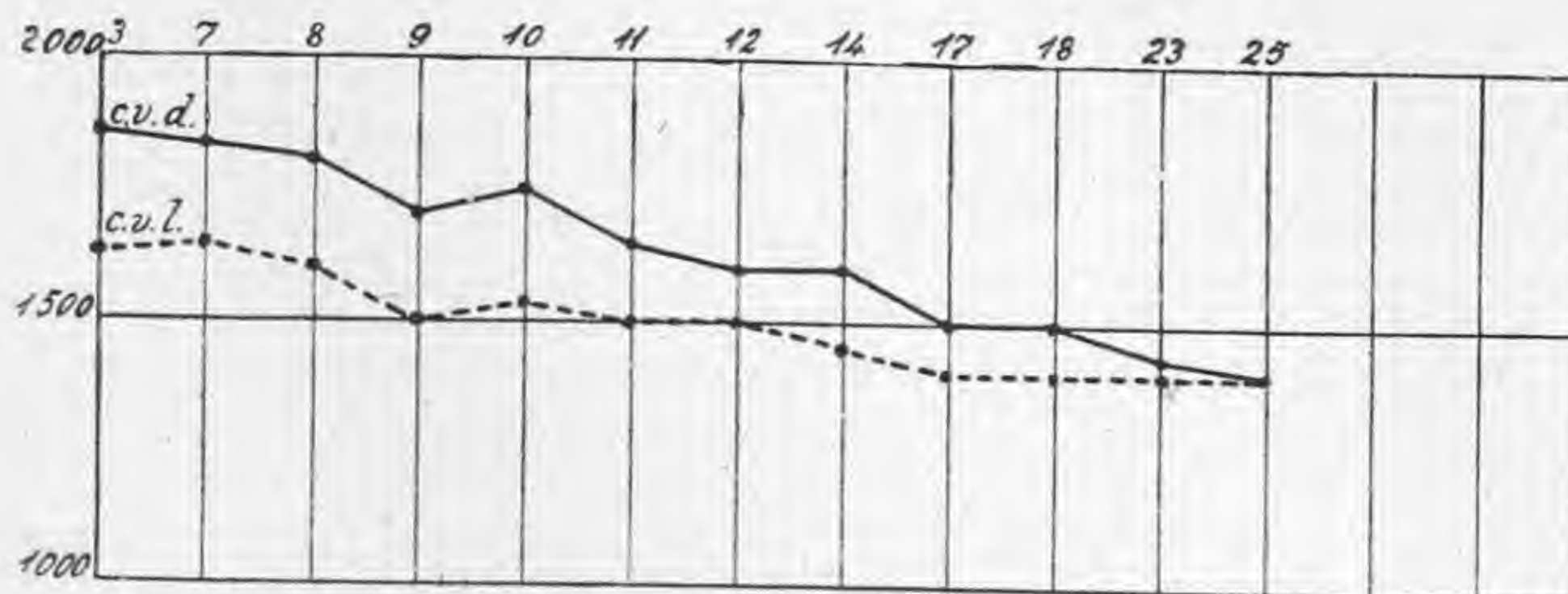
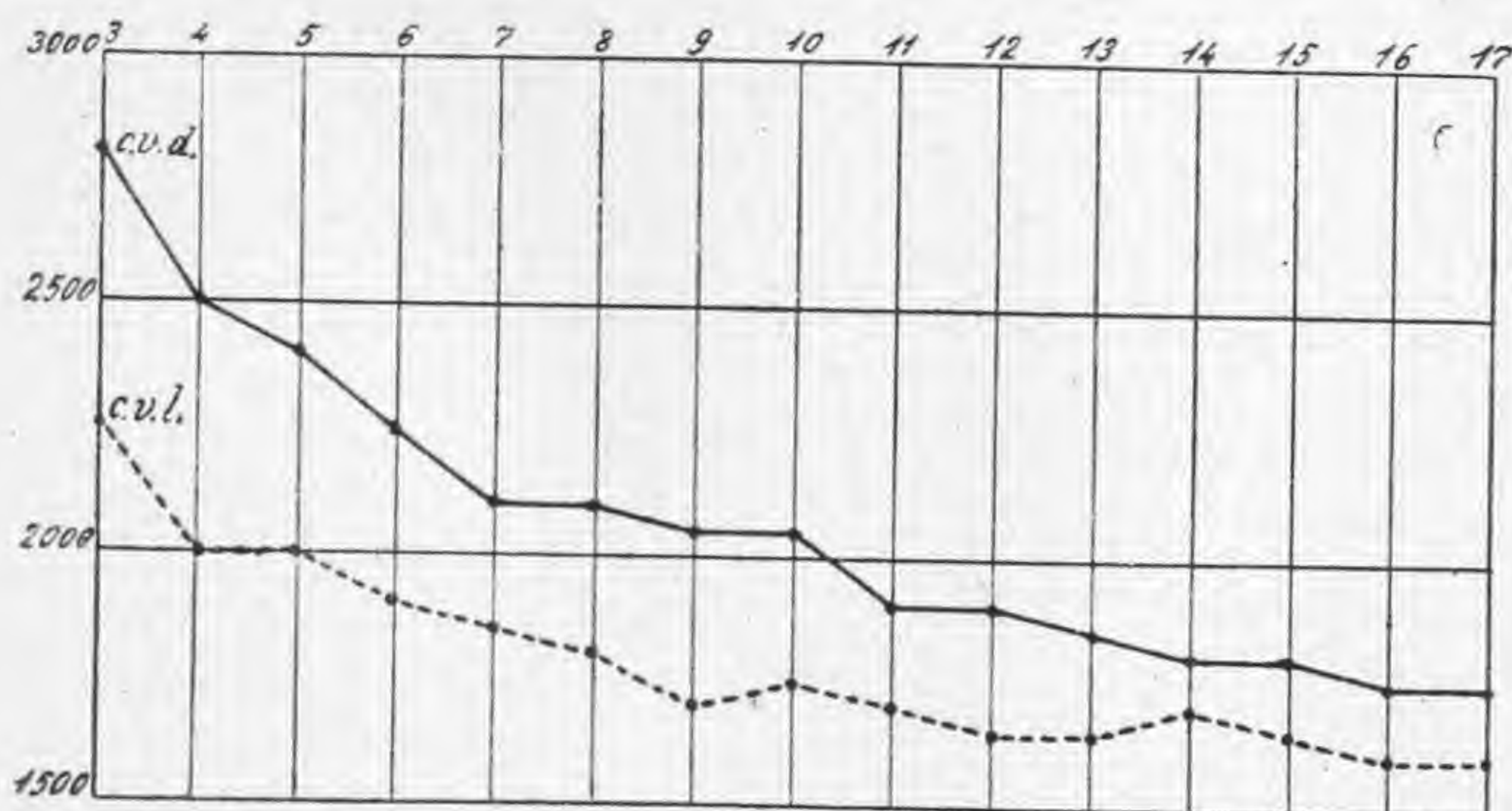
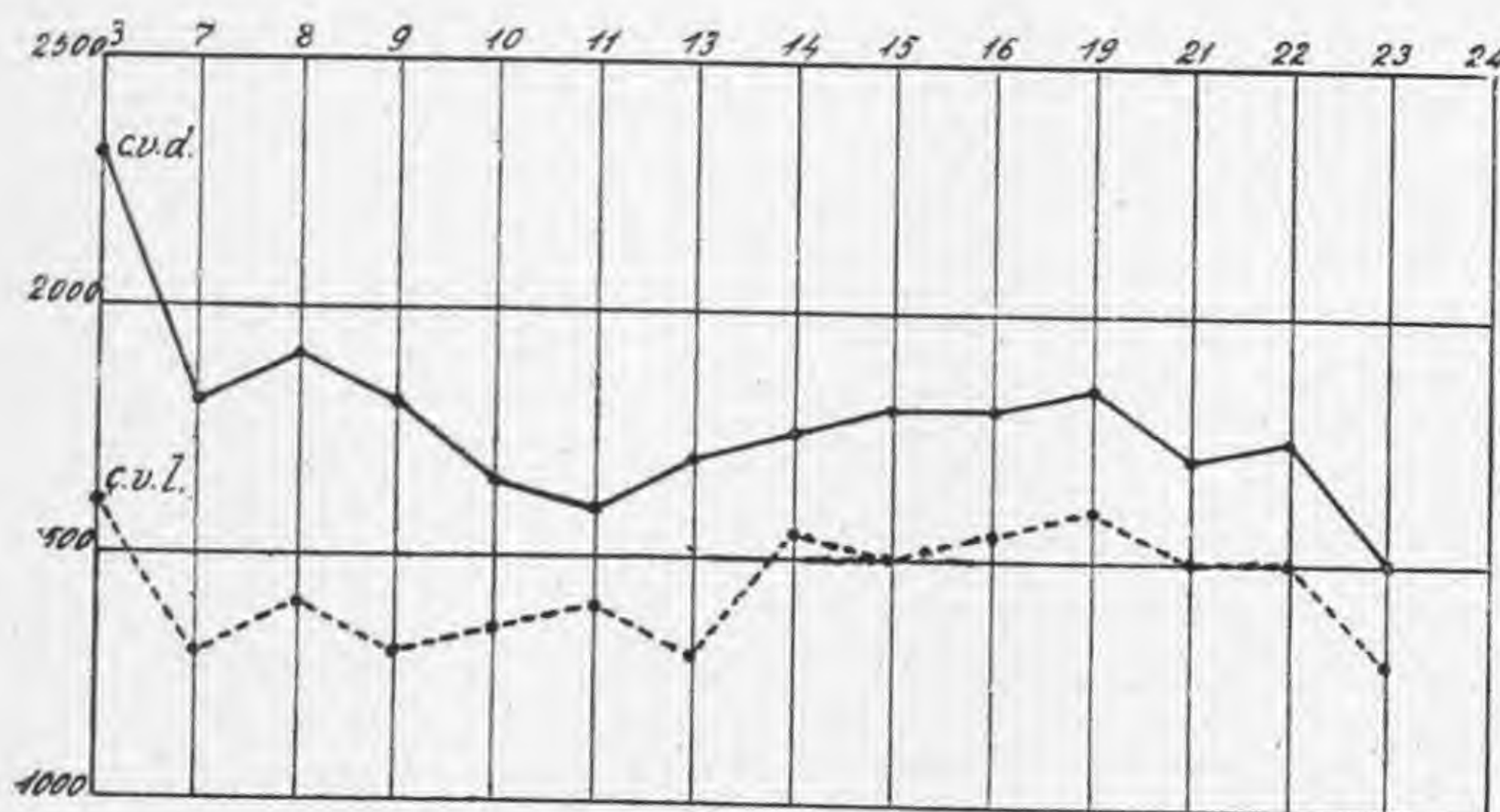
L'andamento dei valori delle due C. V. è diverso a seconda del periodo del trattamento pneumotoracico.

Ambedue in genere nel primo periodo presentano nette riduzioni ad ogni rifornimento con oscillazioni e irregolarità che fanno pensare più che ad una causa esclusivamente meccanica, a fatti riflessi.

Più tardi i due valori vanno ad assumere un andamento quasi regolarmente discendente finchè grado a grado si giunge a un periodo che chiamerò di stabilità e di adattamento.

Questo si può manifestare in tre maniere diverse:

1) le due C. V. disponibile e limitata si eguagliano, vale a dire che la C. V. presa prima dell'introduzione di gas è uguale o quasi alla C. V. presa dopo il rifornimento (cfr. grafica N. 1);

2) le due C. V. si aggirano costantemente intorno a dati valori; la C. V. limitata è di poco inferiore alla C. V. disponibile (Cfr. Graf. N. 2);

GRAFICA 1. — Tipo del I gruppo:
C.V.d. capacità vitale disponibile; C.V.d. C.V. limitata (dopo il rifornimento).

GRAFICA 2. — Tipo del II gruppo.

GRAFICA 3. — Tipo del III gruppo.

3) la capacità vitale disponibile non ha valori stabili, subisce notevoli modificazioni nel tempo indipendentemente dai rifornimenti e l'introduzione

di gas importa sempre una netta riduzione; C. V. limitata nettamente infe riore alla C. V. disponibile (Cfr. Graf. N. 3).

Si vengono così in questo periodo a delineare nei riguardi della C. V. tre gruppi di pneumotorace terapeutico con andamento clinico e radioscopico differente.

I. Il primo gruppo comprende pneumotoraci a C. V. stabile.

Il polmone ha perduto completamente la funzione respiratoria; tutto l'emitorace presenta mutismo assoluto, salvo qualche rumore trasmesso dall'altro polmone. È quasi costante il fenomeno della voce afona studiato dal prof. G. Laurenti. Se vi è versamento il liquido è libero e la succussione ippocratica è sempre riscontrabile.

Il fremito v. t. in genere è abolito o appena percettibile per effetto di trasmissioni secondarie.

Radioscopicamente il polmone è ridotto a ben poca cosa; è per lo più un piccolo ammasso o una minuscola benderella addossata alla doccia paravertebrale senza movimenti di espansione respiratoria. Qualche movimento può osservarsi trasmesso dal cuore o dai grossi vasi. Il gas occupa tutto l'emitorace.

Le oscillazioni della pressione intrapleurica al manometro dell'apparecchio Forlanini (salvo versamento) sono quasi sempre negative.

Clinicamente l'andamento della malattia nei soggetti portatori di un tale pneumotorace è dei migliori. Avviandosi al periodo di stabilità nella C. V. e quindi al collasso completo del polmone, si ha nella generalità dei casi il risorgere delle condizioni generali e di nutrizione, mentre l'espettorato va riducendosi sempre più e diventa costantemente negativo.

Inutile il dire che questi casi contemplano il pneumotorace monolaterale senza lesioni apprezzabili dell'altro polmone.

II. Il secondo gruppo comprende pneumotoraci le cui C. V. si aggirano intorno a valori determinati con modica riduzione della C. V. disponibile dopo l'introduzione di gas. Radiologicamente sono pnx subtotali. Per lo più è qualche lacinia, meno spesso qualche aderenza più estesa che lega il moncone polmonare in basso al diaframma, o in alto all'apice o a un punto qualsiasi della parete toracica, qualche volta sono piccole aderenze in alto e in basso che riducono il polmone a una lunga striscia di poca ampiezza con modici movimenti di espansione respiratoria.

Talvolta pur non apprezzandosi radiologicamente alcuna aderenza, l'ammasso polmonare è di dimensioni piuttosto notevoli e presenta netti movimenti respiratori.

Obbiettivamente si ha mutismo quasi assoluto su tutto l'ambito all'infuori della zona corrispondente al polmone compresso. Quivi il murmure è fortemente alterato, ora notevolmente ridotto, ora a carattere soffiante.

Il fremito vocale tattile appena percettibile su tutto l'emitorace, è rinforzato sulla zona corrispondente al moncone polmonare. Il fenomeno della voce afona del Laurenti è frequente potendo facilmente verificarsi le condizioni di tensione del gas richieste per la sua formazione — non è però costante.

Se vi è versamento, il liquido per solito è libero; quando il moncone polmonare è legato in basso da qualche aderenza diaframmatica il versamento determina facilmente il collasso completo, riavvicinando questo pneumotorace a quelli del primo gruppo. In questi casi la C. V. non subisce alcuna riduzione dopo l'introduzione di gas.

Le oscillazioni della pressione intrapleurica (sempre salvo versamento) è francamente negativa prima del rifornimento, si avvicina allo zero o tocca appena i primi valori positivi dopo l'introduzione.

Clinicamente i risultati immediati del pneumotorace non si verificano con la rapidità che si nota nei pneumotoraci del primo gruppo. In genere il riacquisto del pieno benessere, si ha dopo un tempo più lungo. L'andamento però non è uguale per tutti, e di ciò è facile trovare la ragione nella speciale localizzazione di aderenze che spesso non permettono se non dopo una lunga serie di rifornimenti il collasso del polmone. Le più benigne in genere sono le aderenze diaframmatiche.

L'espettorato sia pure in quantità ridotta si mantiene spesso per lungo tempo e intermittentemente al microscopio si ritrovano bacilli acido-resistenti.

III. Il terzo gruppo comprende una larga serie di pneumotoraci che passano sotto il nome di incompleti con C. V. a valori incostanti.

Per la pressione intrapleurica e per la C. V. possono senz'altro denominarsi « pneumotoraci compressivi ». Infatti il manometro dell'apparecchio Forlanini registra quasi costantemente pressioni francamente positive. La C. V. a valori variabilissimi nei singoli rifornimenti, dà nette riduzioni dopo ogni introduzione di gas.

Obiettivamente il respiro è mantenuto su l'emitorace; non però in maniera uniforme, si hanno zone a forte riduzione e zone a funzione normale, talora anzi aumenta (vicariante); i fenomeni ascoltatori d'ordine patologico possono essere mantenuti, qualche volta però sono anche aboliti (pneumotorace elettivo).

Il fremito vocale tattile in genere non presenta modificazioni notevoli.

Se vi è versamento, il liquido può essere saccato — non è frequente la succussione ippocratica.

Non si ha mai il fenomeno della voce afona del Laurenti.

Radiologicamente i reperti sono dei più diversi; è spesso una zona gassosa nella regione dell'apice e del sotto-apice mentre su tutto il resto la trama polmonare è ben marcata: altre volte è una piccola bolla gassosa alla base, o è una sottile striscia di gas per tutta l'altezza dell'emitorace; si hanno qualche volta forme parziali basilari e latero-apicali divise da una grossa striscia opaca che dalla parete va verso il moncone polmonare; altre volte il lobo superiore è ben compresso, l'apice ed il sotto-apice sono occupati da gas, nella regione interscapolo-vertebrale si osserva il moncone polmonare schiacciato mentre in tutto il resto dell'ambito si hanno ampie aderenze.

Clinicamente i risultati immediati nella generalità sono molto mediocri. Spesso però con il ripetersi frequente dei rifornimenti si ottiene una buona compressione della parte malata con un notevole miglioramento delle condizioni generali. Avviene anche qualche volta che si stabilisce fin dall'inizio un vero pneumotorace elettivo con risultati immediati migliori.

L'espettorato nei portatori di un pneumotorace incompleto è quasi sempre positivo per il bacillo di Koch: la malattia per solito procede a sbalzi con recrudescenze e miglioramenti. È facile il propagarsi alla restante parte del polmone, sono più frequenti le localizzazioni in laringe, si ha più spesso il passaggio all'altro polmone.

*
* *

Da quanto ho esposto emerge l'importanza del controllo della C. V. nella pratica del pneumotorace **terapeutico.**

Vicino all'esame obbiettivo e al reperto radiologico la C. V., è un ottimo elemento di diagnosi di qualità di pneumotorace. Acquista però un vero e proprio valore diagnostico quando raggiunge la stabilità, e ciò avviene in un certo periodo della cura. Nei casi di mia osservazione ho trovato che questo periodo oscilla fra il 18° e il 25° rifornimento. Bisogna però tenere presente all'uopo il metodo che comunemente si segue all'Ospizio Umberto I ove si sogliono fare rifornimenti frequenti e modici.

Le oscillazioni manometriche, salvo i pneumotoraci parzialissimi, raramente raggiungono i valori francamente positivi; la quantità di gas introdotta all'infuori di casi eccezionali, non supera i 450-500 cc. l'intervallo di tempo fra i singoli rifornimenti di tre-cinque giorni nei primi dieci, sale ad un massimo di otto-dieci giorni fra i dieci e i trenta.

Già fin dai primi tempi però il controllo della C. V. ha la sua importanza quando si tenga nota dell'andamento dei suoi valori e della differenza tra essi.

Se dopo un primissimo periodo di irregolarità, si presentano due diagrammi gradualmente discendenti e fortemente avvicinantisi si acquista ben presto l'impressione di trovarsi di fronte a un pnx di primo o secondo gruppo.

Che se invece anche dopo i primi rifornimenti persiste netta variabilità nei valori delle due C. V. con riduzioni saltuarie e irregolari, con netta e rilevante differenza tra la C. V. presa prima e quella presa dopo l'introduzione del gas, non vi è dubbio che il pnx in parola apparterrà al terzo gruppo.

Non è indicato però soffermarsi ai controlli della C. V. nel primissimo periodo della cura perchè lo sforzo a cui si sottopone il paziente potrebbe dar luogo a distacco violento di aderenze, perfino a lacerazioni del parenchima polmonare.

D'altra parte i controlli del primo tempo, dato lo stato del paziente, non danno valori attendibili.

Notevole è pure il valore prognostico del controllo della C. V. E qui mi riferisco in modo particolare ai pneumotoraci del secondo gruppo che potremmo considerare *espansili*.

Spesso l'esame obiettivo dà mutismo assoluto, il reperto radiologico collasso completo, la C. V. invece si presenta ridotta dopo l'introduzione di gas. È evidente che quel moncone polmonare sotto modici sforzi ha movimenti di espansibilità respiratoria.

Questi pazienti più che quelli del primo gruppo, sono soggetti a recrudescenze; la malattia dopo lunghe soste può facilmente estendersi riprendendo a sbalzi il suo corso.

E ciò ci rende ragione dell'espettorato saltuariamente positivo per il bacillo di Koch.

Più importante è il controllo della C. V. nei riguardi della tecnica del pneumotorace.

Se le sue modificazioni sono attentamente seguite può servire di buona guida nello stabilire il tempo di intervallo fra i singoli rifornimenti e dà preziose indicazioni nei riguardi della quantità di gas da introdursi.

Su ciò mi riferisco principalmente ai pneumotoraci del I e del II gruppo.

Prima che si raggiunga il periodo che ho chiamato di stabilità o adattamento, la C. V. disponibile deve andare a costituire una specie di scala discendente; — chè se tornasse ai valori dei precedenti rifornimenti sarebbe annullata l'azione dell'ultima introduzione per la riespansione del polmone. La differenza tra C. V. disponibile e C. V. limitata per contro deve subire una riduzione sempre più forte fino all'avvicinamento dei due valori.

L'adattamento della capacità vitale è indice dell'abolizione della funzione polmonare. In questo periodo un aumento della C. V. dall'ultimo rifornimento è indizio di una ripresa della funzione per decompressione, mentre un'ulteriore riduzione sarà probabile indice di uno spostamento del mediastino o di versamento pleurico con parziale compressione o difficoltata funzione dell'altro polmone.

Ho avuto modo di osservare questi casi in individui che iniziata la cura

nell'Ospizio, dopo la loro dimissione, hanno proseguito il pneumotorace ambulatoriamente.

V. Lucia, del I gruppo al 23° rifornimento aveva raggiunto una C. V. stabile tra 1400 e 1450 cc. Fu dimessa il 15 giugno. Nell'ottobre al 32° rifornimento aveva una C. V. disponibile di 1650 e dopo il rifornimento 1550. La radioscopia dava il polmone collassato in una zona piuttosto ampia con visibili movimenti di espansibilità respiratoria.

A. Vera, del II gruppo, al 26° rifornimento aveva una C.V. disponibile di 1900 mentre la limitata era di 1800.

Il 5 ottobre al 40° rifornimento la C. V. disponibile era di 1650 e la limitata di 1600: il 17 novembre la C. V. disponibile 1600 e la C. V limitata 1550.

La radioscopia il 5 ottobre dava reperto pressochè invariato per il polmone compresso, mentre gli organi del mediastino erano notevolmente spostati; il 17 novembre il seno pleurico complementare conteneva una piccola falda di liquido.

* * *

Riferendomi a quanto sono andato esponendo si può concludere:

1) Il controllo della C. V. durante la pratica pneumotoracica mette in rilievo due valori: « C. V. disponibile »: valore ottenuto prima della introduzione di gas; « C.V. limitata »: valore ottenuto dopo il rifornimento.

2) L'andamento di questi valori è diverso per le singole qualità di pnx; si avvicinano fino in un certo periodo ad eguagliarsi nei pnx di primo gruppo (completi): si avvicinano senza però eguagliarsi in quelli di II gruppo (subtotali espansili); permangono sempre nettamente differenti nei pnx di III gruppo (incompleti, parziali, laterali, ecc.).

3) Le modificazioni e l'andamento della C. V. durante la pratica pneumotoracica, hanno valore diagnostico e talora prognostico: rivestono sempre particolare importanza nei riguardi della tecnica terapeutica.

Roma, 1928 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXV Roma, 1° Febbraio 1928 Vol. XXXV-M (fasc. 2)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica Generale della R. Università di Torino.
Direttore: prof. Ferdinando Micheli

Coma uremico, coma diabetico, coma epatico.

Differenze e affinità chimico-biologiche nei vari tipi di coma umano.

Dott. Carlo Cipriani.

In alcuni lavori già pubblicati ed in altri in corso di pubblicazione ho esposto i risultati di varie ricerche chimiche effettuate nei diversi tipi di coma umano: sembra ora interessante considerare le osservazioni anche nel loro complesso.

Queste gravi condizioni morbose, che originano da malattie fondamentalmente diverse, si differenziano ancora, oltre che dal lato clinico, dal lato delle ricerche di laboratorio. Nel coma uremico, in cui il fattore dominante è la ritenzione renale, le caratteristiche dell'esame di sangue e delle urine sono: aumento elevato dell'azotemia e forte riduzione della riserva alcalina; urine albuminuriche a densità per lo più bassa con scarsa ammoniuria. Nel coma diabetico in cui la patogenesi fondamentale è l'alterazione del ricambio dei carboidrati e la formazione di abnorme quantità di acidi chetonici, le note caratteristiche sono: iperglicemia, acidosi acetonemica, glicosuria, acetonuria, ammoniuria. Nel coma epatico in cui la caratteristica è l'insufficenza del potere svelenante del fegato, il quadro può essere variabile, potendo mancare nel sangue tanto l'iperazotemia che la riduzione della riserva alcalina e l'iperglicemia; esistono nel sangue prodotti tossici non svelenati dal fegato e aumento della bilirubina; vi è urobilinuria, ammoniuria, amminoaciduria.

È molto interessante tuttavia considerare sia le speciali particolarità di alcune analogie fra i varii comi, sia il fatto che in singoli casi clinici possono

realizzarsi aspetti e condizioni che corrispondono al sommarsi, all'intrecciarsi e al compenetrarsi dei varii quadri puri di insufficenza renale, pancreatica ed epatica.

Vedremo anche la valutazione degli effetti di alcuni fattori generali comuni quali il digiuno e le deficenze circolatorie e vedremo l'interpretazione di casi, specialmente di coma uremico e diabetico, in cui non si trovano bene spiccati nel sangue e nelle urine gli elementi del quadro comune delle rispettive insufficenze renale e pancreatica, e l'interpretazione di alcune condizioni morbose particolari, pure riconducibili ad insufficenze multiple o dissociate.

Insufficenza renale e coma uremico.

Il coma uremico, intendendosi come tale quello che sopravviene nello stadio terminale dell'uremia vera per lo più cronica, è abitualmente preceduto da un periodo più o meno lungo, durante il quale la grave, progressiva intossicazione prodotta dalle scorie trattenute nell'organismo, si palesa coi noti subdoli sintomi dell'uremia vera (profonda astenia, disappetenza, nausea, vomiti, apatia, sonnolenza).

La patogenesi dell'intossicazione uremica e del coma uremico risultano fondamentalmente chiare, se si pensa che il rene è divenuto insufficente ad eliminare i prodotti tossici dell'organismo e che sangue e tessuti si caricano di una grande quantità di scorie che normalmente contengono in piccola o minima quantità. La separazione di questo tipo di uremia vera dalle forme di pseudouremia eclamptica e pseudouremia angiospastica è oggi generalmente accettata ed ha un profondo fondamento patogenetico ed anche pratico prognostico, sebbene certamente disturbi di nutrizione e del ricambio cellulare cerebrale o di altri tessuti, anche se dovuti ad alterazioni nutritive locali (edema per la pseudouremia eclamptica, e anemia per la pseudouremia angiospastica ipertensiva o arteriosclerotica), possano a volte riprodurre con meccanismo tossico locale, alcuni dei sintomi clinici dell'uremia vera. Seguendo con successivi esami chimici di sangue un nefritico cronico, che passi dall'ipostenuria all'isostenuria con poliuria compensatoria e quindi all'isostenuria con pseudonormaluria e oliguria, si può valutare l'aumento più o meno regolare ma sempre progressivo delle scorie azotate nel sangue. Tale aumento continuerà e terminerà con un quadro clinico uremico mortale o col coma uremico a meno che altre circostanze non intervengano a interrompere la vita del nefritico.

Non si può negare lo svolgersi parallelo dell'uremia con la progressiva ritenzione, per il fatto che alcuni nefritici cronici muoiono senza avere una grande ritenzione azotata nel sangue. Un nefritico non ha soltanto i reni in vario grado insufficenti, ma ha lesioni arteriose, ipertrofia cardiaca, tendenza agli edemi, che possono direttamente essere causa di sintomatologia morbosa e più precocemente pericolosi per la sua esistenza che la progressiva insufficenza renale. Un nefritico cronico può morire di insufficenza cardiaca, di edema polmonare, di emorragia cerebrale ed allora può non passare attraverso gli stadi della progressiva uremia con aumento graduale delle scorie azotate

nel sangue. Ma se la morte avviene direttamente per insufficenza renale, l'aumento delle scorie azotate nel sangue è costante e spesso molto rilevante. È certamente da sospettarsi che nella sintomatologia uremica e nella morte di un nefritico concorra prevalentemente qualche altro fattore, oltre all'insufficenza renale, quando non si riscontra tale forte aumento. Varii casi che ho potuto osservare in Clinica sono assai dimostrativi a questo proposito.

La gravità della fenomenologia clinica va di solito parallela col tasso dell'azotemia. Solo in alcuni casi si osserva mancare tale parallelismo ed a spiegazione di queste eccezioni si deve pensare sia che le scorie azotate prese globalmente non esprimono il valore delle sostanze più tossiche che sono causa dei fenomeni uremici ed esprimono un indice ma non la causa diretta specifica dei fenomeni uremici, sia che modiche variazioni in vario senso dell'azotemia possono intervenire per il passaggio di scorie azotate dal sangue ai tessuti e viceversa.

Ma ecco però, che nel quadro finale dell'uremia si deve ammettere che intervenga l'insufficenza del fegato a produrre direttamente i più gravi fenomeni e la morte. Tale insufficenza epatica nell'uremia è dovuta alle scorie trattenute in eccesso che impediscono ad un certo punto alle cellule epatiche di adempiere la loro normale funzione di svelenamento di varii prodotti tossici. La teoria dei circuiti morbosi ha certamente un'ampia applicazione in queste intossicazioni: la fase irreparabile e rapidamente progressiva avviene, come spesso in patologia, quando le sostanze tossiche in eccesso, raggiungono un limite tale da inibire più che stimolare le funzioni disintossicanti ed eliminatrici, stabilendo un circuito morboso.

Coma uremico e coma epatico.

A parte i soggetti che abbiano evidenti lesioni epatiche, oltre che renali, (gli epatorenali degli autori francesi, v. Partourrier), in tutti gli uremici è da ritenere effettivamente che gli ultimi stadii siano caratterizzati da una insufficenza epatica.

Uno dei fatti più dimostrativi dell'insufficenza funzionale epatica nell'uremia è il verificarsi di un aumento dell'azoto non ureico nel sangue.

Tutti sanno che sulla questione delle sostanze che determinano effettivamente e direttamente la sintomatologia uremica, il coma uremico e la morte per uremia vera le ricerche e le ipotesi sono pressochè infinite (v. recentemente Ceconi, Ferrannini, Volterra). È certo che le scorie azotate, pur non essendo probabilmente nella loro valutazione quantitativa, la causa diretta dei fenomeni generali soggettivi e oggettivi dell'uremia, e del coma uremico, esprimono discretamente bene il grado dell'insufficenza renale assoluta e ne possono essere un indice sicuro. Nella vecchia questione dei rapporti azotemici e dell'importanza dell'azoto non ureico e nei risultati controversi degli autori se l'uremia si accompagni sempre ad un aumento anche percentuale dell'azoto non ureico, varie ricerche nostre (Cipriani e Ferria, Cipriani) effettuate dosando l'urea coi metodi dell'urease e dello xanthydrol, in accordo con altre di Pribram e Klein effettuate col metodo dell'urease, dimostrarono che

le osservazioni discordi di varii autori sono suscettibili di conciliazione. Avviene cioè che quando comincia l'aumento delle scorie azotate questo è in gran parte dovuto all'urea e per molto tempo l'urea può costituire l'ottanta, novanta e più per cento dell'azoto incoagulabile, anche con aumenti talora molto forti di 200 e oltre: in queste condizioni può anche intervenire la morte per edema polmonare, insufficenza cardiaca, edema od emorragia cerebrale. Ma negli stadii ultimi dell'uremia, se la morte avviene col lento progressivo aggravarsi della ritenzione (con la cosidetta cachessia uremica), si verifica un aumento dell'azoto non ureico del sangue, talchè questo, invece di essere di 10-20 mmgr. % come normalmente, può salire a 100 e anche 150 mmgr. per cento centimetri cubi di siero, mentre l'azoto ureico invece di costituire l'ottanta, novanta per cento dell'azoto incoagulabile come nelle prime fasi della ritenzione, costituisce soltanto il settanta e anche talora soltanto il sessanta o cinquanta per cento. I sintomi dell'uremia vera sono allora spiccatissimi. Tale comportamento ho potuto osservare in tutti i casi di uremia vera ricoverati in questi ultimi anni in Clinica. A volte tale aumento dell'azoto non ureico si palesa soltanto negli ultimi uno o due giorni che precedono l'exitus. Gli aminoacidi in tali condizioni furono da varii autori constatati aumentati sebbene non sempre fortemente (Becher e Hermann ed altri; v. anche Cipriani e Ferria).

Quest'aumento terminale dell'azoto non ureico nel sangue è espressione di un profondo turbamento del ricambio dei corpi proteici e da tutte le scuole che si sono occupate dell'argomento (Maragliano, Scuola francese e tedesca) si ritiene la conseguenza specialmente di una deficenza della funzione ureogenetica del fegato.

Ma l'insufficenza epatica nell'uremia viene in campo anche dalle ricerche che dimostrano che nell'uremia esiste una serie di sostanze tossiche che in condizioni normali sono svelenate dal fegato. Si tratta di un'altra dimostrazione dell'insufficenza del potere svelenante del fegato di cui è espressione già l'aumento dell'azoto non ureico (Micheli).

Noi abbiamo effettuate a questo proposito le ricerche proposte da Becher della scuola di Vohlard, per la determinazione della presenza di fenoli liberi e combinati nel sangue e nel liquor degli uremici (Cipriani e Ferrero), ricerche che si ricollegano in parte a quelle effettuate sulle urine da Reale nell'insufficenza epatica ed a tutta la questione della glicuronuria provocata.

Si tratta di verificare l'insufficenza del potere del fegato di svelenare i fenoli, i quali nell'ultimo stadio dell'uremia e nel coma uremico si troverebbero in parte non più legati ma liberi nel sangue e potrebbero passare nel liquor e ledere irreparabilmente le funzioni del sistema nervoso centrale.

La questione posta nella sua più semplice forma è questa: i fenoli e creosoli che si formano per la decomposizione delle albumine nell'intestino sono molto tossici per l'organismo e abitualmente, passando attraverso il fegato, vengono abbinati all'acido solforico (solfoconiugati) e all'acido glicuronico, in modo che riescono meno tossici per l'organismo. Normalmente però, anche così combinati sono eliminati rapidissimamente con le urine e non si trovano quindi nel sangue che in quantità piccolissima. Nell'insufficenza renale grave

assoluta, non soltanto si accumulano nel sangue fenoli, creosoli, difenoli e ossiacidi aromatici, legati all'acido solforico e glicuronico, ma anche fenoli, creosoli, difenoli e ossiacidi aromatici allo stato libero, perchè il fegato, danneggiato nelle sue funzioni dalle sostanze tossiche ritenute nel sangue, perde a poco a poco la sua funzione disintossicante di coniugazione. (Vedremo le riserve che bisogna fare sull'esclusività del fegato in tale funzione di coniugazione). I fenoli allo stato libero nel sangue si trovano pur sempre in piccola quantità anche nell'uremia. Nei nostri casi fu necessaria la riduzione di volume da dieci a uno del distillato del siero non idrolizzato per ottenere la reazione xantoproteica: la loro grande tossicità giustificherebbe l'importanza patogenetica anche di piccole quantità.

Questa evenienza che è da ritenersi come un sintomo d'insufficenza epatica più che di insufficenza renale, è da considerarsi non solo nel coma uremico, ma anche in altre gravi condizioni morbose (secondo Klein anche nella tossicosi cancerigna) nelle quali un'insufficenza tossica finisce col turbare o inibire le funzioni svelenanti del fegato. Certamente nell'uremia il reperto nel sangue è reso più evidente dall'insufficenza renale.

Tale orientazione delle ricerche è indubbiamente molto suggestiva. È assai probabile che non siano neppure i fenoli la chiave dell'insufficenza svelenante del fegato e dell'uremia; noi stessi abbiamo varie osservazioni su questo punto (Cipriani e Ferrero); ma l'indirizzo dell'indagine è indubbiamente assai razionale e potrà forse essere applicato ad altre sostanze.

Come ho detto, questa concezione del coma uremico con presenza di quantità abnormi di fenoli, creosoli, ecc. anche liberi nel sangue viene unita alla concezione del passaggio di tali sostanze nel liquor e consecutiva intossicazione da fenoli del sistema nervoso centrale paragonabile all'avvelenamento da fenoli. Varii autori anche per questo meccanismo patogenetico considerano un più largo numero di condizioni morbose e di sostanze tossiche e ritengono che in tutte le intossicazioni gravi avvenga nelle stadio terminale un passaggio della sostanza tossica nel liquor e quindi nelle parti più delicate e vitali del sistema nervoso centrale; si parla di eutanasia fisiologica, dovuta appunto all'invasione dei tossici nel sistema nervoso centrale che produrrebbe un certo torpore mentale ed una certa diminuzione del sensorio per cui l'ammalato sarebbe incosciente della sua fine. Alpers ha studiato ad esempio il reperto dell'acetone e dell'acido diacetico nel liquor riscontrando che l'acido diacetico compare solo nel coma.

Nell'uremia la concezione dell'importanza dei fenoli nel liquor è suffragata dal confronto fra le reazioni dei fenoli liberi e combinati nel sangue e nel liquor. Noi abbiamo potuto fare varie osservazioni su questo interessante meccanismo patogenetico dell'uremia, che pur non concordando completamente con quelle di Becher, dimostrano che tali sostanze tossiche, malgrado siano presenti nel sangue, non compaiono quasi mai o solo in quantità scarsissima nel liquor.

Benchè si può dire che siano ancora discordi le opinioni sulla facilità con cui una sostanza introdotta nel liquor raggiunga le cellule nervose e specialmente in fatto di terapia endorachidiana si sostenga da alcuni (v. Ayala)

che la sostanza ivi introdotta arrivi al sistema nervoso centrale in quanto viene riassorbita nel circolo generale e di qui col sangue portata alle cellule nervose, pure è certo che il liquor presenta in confronto al sangue negli stati con ritenzione azotata, una quantità di scorie notevolmente inferiore. Specialmente la quantità di azoto non ureico ho potuto constatare che vi è in quantità relativamente bassa ed anche l'equilibrio acido basico dimostra una maggiore fissità (v. anche Cestan, Hamilton, Canti).

Si potrebbe pensare che il riscontrare le sostanze tossiche da ultimo anche nel liquor più che esprimere la rottura della supposta « barriera » che protegge il liquor e la possibilità di una successiva penetrazione e intossicazione delle cellule nervose, rappresenti la conseguenza dell'intossicazione già avvenuta del sistema nervoso centrale. Ciò potrebbe meglio accordarsi con osservazioni da noi fatte in cui mancava anche nel liquor post mortem una evidente reazione dei fenoli.

Aumento dell'azoto non ureico e presenza di sostanze tossiche non svelenate dimostrano l'insufficenza funzionale del fegato nell'uremia vera. Ad essa possono fare riscontro i numerosi studi sulle alterazioni a tipo degenerativo del parenchima epatico negli uremici, alterazioni che anch'io ho potuto constatare in varii casi esaminati, pur riconoscendo che la valutazione di questi reperti è assai delicata.

Coma uremico e coma diabetico.

Mentre l'aumento dell'azoto non ureico e la comparsa in circolo di sostanze non svelenate avvicina l'uremia all'insufficenza epatica, l'acidosi, denunciata dalla grande riduzione della riserva alcalina del sangue e dall'abbassarsi del Ph, avvicina l'uremia vera all'acidosi diabetica.

Perchè, l'aggravamento finale degli uremici si associa ad un alto grado di acidosi che, oltre a manifestarsi con una forte riduzione della riserva alcalina del sangue, nei gradi più elevati arriva anche ad una sensibile diminuzione dell'acidità attuale del sangue che coincide spesso coi più gravi sintomi uremici e che già da sola può spiegare gran parte delle manifestazioni cliniche del precoma e del coma uremico (dispnea statica e dinamica, inquietudine, nausea, apatia, sonnolenza, respiro di Cheine Stokes e di Kussmaul), simili a quelle del coma diabetico.

L'acidosi uremica può raggiungere le più alte cifre osservabili in Clinica (misura del Ph e della riserva alcalina) e si può ritenere che risulti in massima dalla ritenzione di radicali acidi organici e inorganici che il rene è incapace di eliminare (v. Cipriani), radicali acidi che oltre a immobilizzare le riserve alcaline del sangue e dei tessuti, possono infine anche far diminuire l'alcalinità attuale del sangue in tale grado da rendere impossibili i fenomeni biologici. Nelle mie osservazioni l'acidosi fu costante e di alto grado nell'uremia grave; si presentarono anche casi in cui la gravità della situazione era denunciata più dall'acidosi che dall'entità della ritenzione azotata.

L'acidosi dunque avvicina il coma uremico al coma diabetico ed i sintomi che i due comi hanno in comune sono da varii autori ricondotti all'aci-

dosi (v. Delore). L'acidosi dell'uremia si dice ch'è un'acidosi da ritenzione, cioè dovuta ad una ritenzione di radicali acidi da parte del rene in confronto all'acidosi diabetica ch'è essenzialmente un'acidosi da produzione, cioè da produzione abnorme di corpi chetonici. Ma in patologia tutti i fenomeni sono collegati ed è da notare che la ritenzione azotata e la stessa acidosi nell'uremia, provocano un'alterazione del ricambio per cui l'ossidazione delle sostanze azotate avviene incompletamente e in modo alterato e può esservi una produzione di sostanze abnormi del ricambio. Tale questione del resto si allaccia direttamente a quella dell'esistenza nel sangue dell'uremico delle nefrolisine di Ascoli ed altri prodotti di disintegrazione proteica, capaci anche di determinare fenomeni di schoc proteico protratto e crisi anafilattica che avrebbero la maggiore importanza nella patogenesi dell'uremia. Si ammette anzi che queste sostanze tossiche abnormi, siano responsabili, per la loro azione irritante sui centri nervosi, di un aumento del ricambio basale ch'è stato constatato in varii uremici (Maurer e Siebert, Nonnenbruch ed altri, v. anche Volterra). Ora fra queste sostanze abnormi, che si possono produrre nell'uremia, vi sono certamente radicali acidi; così anche l'acidosi uremica può essere, benchè in piccola parte, un'acidosi da produzione come la diabetica. È tuttavia da notare il fatto che abitualmente negli uremici, anche malgrado il digiuno talora protratto, di regola insieme all'acidosi non esiste evidente chetonuria ne chetonemia. L'importanza per l'acidosi degli ossiacidi aromatici è ancora allo studio; il tasso glicemico è per lo più leggermente aumentato (Pribram e Klein)

Nel produrre o aggravare l'acidosi, alla presenza nel sangue di abnorme quantità di radicali acidi si aggiunge in certi casi, e ciò più nell'uremia che nell'acetonemia diabetica, una alterazione dell'equilibrio minerale del sangue interpretata come una conseguenza tossica in parte anche forse secondaria alla stessa perturbazione dell'equilibrio acido-basico (dysmineralisation di Blumm), talora con diminuzione di qualche catione. Ad esempio ho potuto constatare frequentemente una diminuzione del catione calcio nell'uremia in accordo ad osservazioni di altri autori (Noguki e Gollwitzer, Nelken e Steiniz). Tutto il contenuto minerale può presentare perturbazioni in vario senso; nell'uremia esiste un alterato stato minerale e ionico del sangue (Ceconi). Bisogna però tener conto che gli alcali che mancano nel sangue, potrebbero essere nei tessuti ivi fissati dai radicali acidi ritenuti in eccesso. Ricerche sul confronto fra equilibrio minerale del sangue e dei tessuti, in tali condizioni non risultano eseguite nei casi clinici, ma furono eseguite dopo estirpazione del rene in animali, portando appunto alla constatazione di un aumento degli alcali (potassio) nei tessuti (Noguchi, Inosuke, Ceconi). La stessa acidosi uremica quindi può presentare un aspetto un po' complesso e non essere sempre a rigore un'acidosi da ritenzione, soltanto.

È certo dunque che da un lato, per l'aumento dell'azoto non ureico e la presenza di fenoli liberi l'uremia si allaccia all'insufficenza epatica e dall'altro, per l'acidosi si allaccia all'insufficenza pancreatica e al coma diabetico, coma tipico acidosico. Vedremo il gioco dell'insufficenza renale nel coma epatico e nel diabete grave.

INSUFFICENZA PANCREATICA E COMA DIABETICO.

L'insufficenza pancreatica si ripercuote direttamente o indirettamente sul metabolismo di tutte le sostanze alimentari. Se le alterazioni del ricambio dei carboidrati sono le manifestazioni fondamentali e più appariscenti del diabete che producono l'abituale deperimento delle forme gravi e varie delle complicazioni, pure i pericoli più improvvisi e gravi si riferiscono com'è noto alle alterazioni (probabilmente però secondarie), del ricambio dei grassi e degli albuminoidi di cui è espressione la chetonemia e l'acidosi, donde la nota massima di sorvegliare un diabetico grave più dal lato dell'acetone che del glucosio.

A parte l'ipotesi affacciata che esista una differenza di origine fra l'acetonuria e la diaceturia (v. Pittarelli), si ritiene generalmente che l'acido ossibutirrico e diacetico siano prodotti intermedi normali del ricambio, normalmente bruciati; essi originano dagli acidi grassi e da parte degli aminoacidi che contengono la sostanza madre dei corpi chetonici (leucina, tirosina, fenilamina) e il luogo principale della loro formazione nell'organismo è il fegato (Hammarsten). La perturbazione del ricambio diabetica consisterebbe essenzialmente in una deficenza della possibilità di utilizzazione e di fissazione degli idrati di carbonio a cui probabilmente sarebbe secondario l'arresto ad una fase incompleta della beta-ossidazione e una produzione abnorme di corpi chetonici per insufficenza glicogenetica epatica (Hammarsten, Tannhauser e Markowicz, Hetenyi, ecc.).

In linea generale la produzione di corpi chetonici è favorita dalla deficenza di combustione di idrati di carbonio. Si è cercato di stabilire anche un rapporto ponderale rigoroso fra sostanze chetogene e antichetogene che valga per tutte le condizioni (v. da noi Marino e Cannavò). Ma nel diabete grave la somministrazione di qualunque dose di carboidrati potrebbe essere insufficente essendovi una crisi della possibilità della loro utilizzazione per mancanza di ormoni pancreatici (una specie di impermeabilità cellulare per il glucosio, Hetenyi) e l'insulina appunto determinerebbe una combinazione del glucosio più facilmente penetrabile (Agazzotti).

L'accumularsi nel sangue degli acidi chetonici, quando il rene non riesce più a eliminarli in quantità sufficente, finisce con l'immobilizzare una parte più o meno grande degli alcali disponibili del sangue (i bicarbonati) riducendo la riserva alcalina, e da ultimo, quando il meccanismo di compenso respiratorio non è più sufficente, producendo una variazione dell'acidità attuale del sangue con la fatale conseguenza che tale perturbazione porta su tutti i fenomeni biologici.

L'importanza patogenetica dell'acidosi nel coma diabetico è assai grande e secondo varii autori, la riduzione della riserva alcalina del sangue nel diabete ha il massimo valore prognostico nella malattia e per far prevedere il coma, mentre la chetonuria, l'amminoaciduria, l'ammoniuria possono essere in una certa indipendenza con la gravità della condizione morbosa.

Ma tuttavia non è da credere che la patogenesi del coma diabetico sia unicamente da riguardarsi come un'acidosi. L'acido b ossibutirrico, l'acido dia-

cetico e l'acetone sono tossici per l'organismo anche indipendentemente dalla loro azione sull'equilibrio acido basico. In questo senso parlano anche recenti ricerche sperimentali col controllo dell'equilibrio acido basico. Si ritiene che un'azione specifica dell'acido b ossibutirrico possa spiegare parte del coma come effetto narcotico (Harpuder). Albertoni, Pisenti, Polak, Borgatti e Castagnari, hanno riscontrato con la somministrazione di acetone negli animali anche alterazioni istologiche del fegato e del rene.

L'alterazione dell'equilibrio acido basico non è che uno degli aspetti dell'intossicazione benchè spesso certamente il principale è quello che può spiegare da solo il coma diabetico e che, corretto, può in certi casi far ritornare in vita l'ammalato. Ma non è tutto, e del resto è noto che l'uso degli alcalini non poteva spesso, anche se tempestivo, pur correggendo l'acidosi, far regredire o evitare il coma. Prima dell'era insulinica esistevano osservazioni di coma diabetico malgrado le urine fossero state rese alcaline con la somministrazione di bicarbonato e solo in alcuni casi si poteva opporre l'obbiezione della tardività della terapia alcalina (v. von Noorden, Satta).

Secondo alcuni autori moderni nè l'alterazione dell'equilibrio acido basico nè la tossicità dei corpi chetonici, sarebbero, almeno in certi casi la causa diretta del coma diabetico, ma questo deriverebbe dall'aggravamento della fondamentale primitiva deficenza di possibilità di utilizzazione di idrati di carbonio da parte di tutte le cellule (fame interna di idrati di carbonio) dovuta alla deficenza di ormone pancreatico (Lorant, Hetenyi), deficenza che sarebbe peggiorata dall'acidosi.

Comunque, sia che l'acidosi chetonica si consideri un fenomeno associato, sia un fenomeno causale diretto o indiretto del coma, è certo che la sua presenza è tipicamente caratteristica del coma diabetico ed è in questa condizione dell'equilibrio acido basico che il coma diabetico come abbiamo detto, somiglia al coma uremico.

L'acidosi diabetica non è sempre un'acidosi chetogena pura. Oltre alla presenza di altri radicali acidi organici fu riscontrato talora un aumento del fosfero inorganico e variazioni di altri anioni e cationi con diminuzione talora del cloro, del sodio, potassio e magnesio (Staub, Gunther, Blumm, Delaville, Labbé, ecc.). Questo squilibrio nello stato minerale, con la riserva che si deve fare riguardo all'equilibrio minerale dei tessuti, depongono che nella produzione dell'acidosi, oltre all'eccesso di chetoni, si associano profonde alterazioni dello stato minerale che se sono nel senso di una diminuzione dei cationi, possono, come nell'uremia, aggravare l'acidosi. Del resto è da ritenere in linea generale, che i cambiamenti dell'equilibrio dei varii ioni nei mezzi biologici, siano importanti, non solo per l'osmosi o per l'acidità, ma che ogni alterazione, anche qualitativa, possa essere importante per varii riguardi strettamente biologici, ad esempio la permeabilità e l'irritabilità cellulare (Hirsch).

Coma diabetico e insufficenza renale.

L'acetone del sangue viene eliminato in parte con la respirazione; quello che si trova nelle urine è stato eliminato dai reni in notevole quantità come acido diacetico o acido b ossibutirrico che si trasformano facilmente in ace

tone e anidride carbonica (acetone totale, acetone preformato) (G. Becher, Bang).

Avviene che l'abnorme eliminazione di corpi chetonici finisce col danneggiare le funzioni del rene che non è più paragonabile ad un rene normale e quindi la conseguenza finale dell'acidosi potrebbe in certi casi almeno riguardarsi come un'insufficenza relativa del rene a eliminare le sostanze acide.

Modiche deficenze e perturbazioni della funzione renale denunciate soprattutto da un abbassarsi dell'eliminazione dei corpi chetonici con l'aggravarsi del quadro morboso, o più generalmente un mancato parallelismo fra chetonemia e chetonuria, sono state frequentemente osservate. Sono riportati molti casi in cui con l'aggravarsi dell'acidosi la chetonemia diminuisce (Straub, Labbé) ciò che si può solo spiegare ammettendo una deficenza funzionale del rene o una progressiva deficenza di alcali nell'organismo che renda più difficile l'eliminazione di acidi chetonici al rene.

È noto inoltre che nella tossiemia diabetica grave, accanto ad un addensamento del sangue, si riscontrano talora urine non molto concentrate, ciò che parla per una deficenza funzionale renale, e con l'uso dell'insulina le urine diventano talora più concentrate (Bulger, Arold, Peters, Moracchini). L'efficacia della dieta ricca di grassi di Petren, avrebbe sotto questo riguardo il vantaggio di risparmiare il lavoro del rene e perciò sarebbe particolarmente utile.

Così il coma diabetico acidosico, anche puro, può considerarsi in fondo, in un certo senso, come dovuto ad un'insufficenza renale nell'eliminazione dei corpi chetonici, relativa però in gran parte alla loro enorme produzione.

Tale deficenza renale deve tuttavia considerarsi in linea generale come limitata, nella maggior parte dei casi di diabete puro, all'eliminazione dei corpi chetonici, perchè è da riconoscere che la caratteristica manifestazione dell'insufficenza renale assoluta che consiste nel forte aumento dell'azoto incoagulabile del sangue, manca abitualmente nel coma diabetico in cui l'azotemia è per lo più solo leggermente aumentata (Salomonsen, Petren).

Da questi casi si passa però per gradi a quelle forme di coma in diabetici in cui interviene una grave insufficenza renale che acquista importanza preponderante nel quadro morboso, palesandosi anche con una forte ritenzione azotata, oltre che con una deficente eliminazione di corpi chetonici, che aumentano nel sangue e diminuiscono nelle urine.

Tali sono i casi di diabete descritti da Waburg, con iperazotemia e iperglicemia senza acetonuria, da Petren di coma iperglicemico, passato a ipoglicemico con l'insulina, con azotemia a 120 mmgr. %, da Merklen con glicemia passata da 530 a 120 mmgr. % e aumento dell'azotemia a 133 mmgr. %.

Infine, astrazion fatta che da Chabannier si vuole che il rene entri sempre in campo nel diabete portandovi un fattore di diabete renale, che sarebbe molto forte nelle forme magre, gravi, ciò che però non è molto persuasivo, si affaccia anche la possibilità che il rene possa avere, a somiglianza del fegato, il potere di ossidare l'acido b ossibutirrico, possibilità sostenuta da ricerche sperimentali con la circolazione artificiale del rene isolato (Snapper). E vi è inoltre da considerare, come vedremo, la funzione del rene nella forma-

zione dell'ammoniaca che rende possibile l'eliminazione di acidi. Onde il rene assumerebbe anche normalmente una notevole importanza nel diabete e sarebbe anche per questo spiegata la comparsa dei cilindri nel coma diabetico e i buoni risultati della dieta di Petren che risparmia il rene e gli permette di provvedere largamente alle ossidazioni dell'acido b ossibutirrico formatosi in quantità abnorme nel fegato.

Secondo Lepin, anche dal lato anatomico un rene macroscopicamente e microscopicamente normale sarebbe un'eccezione nel diabete: talora si tratta di una nefrite cronica coesistente, talora di lesioni renali nefrotiche proprie del diabete (degenerazione ialina, infiltrazione glicogenetica); i diabetici grassi sono talora portatori di nefriti interstiziali che li conducono al coma uremico e allo scompenso cardiaco.

Coma diabetico e coma epatico.

Il manifestarsi dell'insufficenza epatica nel diabete, può essere più o meno evidente. La questione è stata da lungo tempo oggetto di studio (v. Von Noorden, Schwartz). Si sostiene che la formazione abnorme di corpi chetonici, che si vuole avvenga nel fegato per la massima parte almeno (Knoppe Embden, Hammarsten), dipenda sempre da un'insufficenza funzionale di quest'organo, anche quando all'autopsia il fegato si riscontra normale e non esiste nè subittero, nè forte urobilinuria (Labbé).

La cosa, così posta non è però molto persuasiva, se si pensa che nei casi più gravi di lesione anatomica epatica può mancare notevole chetonemia e chetonuria, come ho potuto osservare più volte. Per lo meno, la abnorme formazione di questi corpi esige un concorso di varii fattori, e se vi è insufficenza epatica, questa può essere solo indiretta all'insufficenza dell'ormone pancreatico.

Ma vi sono certamente casi di diabete in cui l'insufficenza epatica è molto palese ed assume influenza preponderante. Tali sono da ritenersi i casi ormai numerosi descritti di coma diabetico senza acetonuria (Rewillet, Rosembloom, Boch, Caskey, Feinblatt, Paddock, Oliver). In alcuni di questi casi è stata riscontrata una forte riduzione della riserva alcalina (Feinblatt) ed il coma era certamente acidosico ma non acetonemico, non essendo dovuto ad acidi chetonici, ma ad altri acidi organici che esistono già normalmente in abnorme quantità nell'urina dei diabetici (Starr e Fitz), e che possono in tali casi particolari assumere da soli un'importanza patogenetica nell'acidosi. Vi sono inoltre casi in cui l'acidosi non è notevole e si rende più evidente la sola caratteristica insufficenza del potere svelenante del fegato. Labbé ha descritto un caso, che interpreta di coma epatico in un diabetico, in cui, malgrado la chetogenesi, mancava la riduzione della riserva alcalina ed esisteva un abnorme aumento dell'azoto aminico del sangue; il fegato era cirrotico, con infiltrazione grassa e pigmentaria; indubbiamente la sindrome è sovrapponibile a quella che noi abbiamo constatato nel diabete bronzino in cui l'insufficenza fuzionale ed il coma possono avvenire coi sintomi clinici e chimici dell'insufficenza epatica (Cipriani e Moracchini).

Caratteristica di questi casi, in cui si introduce un grave fattore epatico nel coma diabetico, sarebbe una particolare resistenza all'azione dell'insulina (Labbé, Feinblatt, Lech). Questo però non può dirsi in via assoluta dal momento che noi stessi, abbiamo avuto casi di miglioramento di comi sicuramente epatici con l'uso di glucosio e insulina.

Anche la rapida diminuzione della glicosuria, spontanea o con piccole dosi di insulina, in casi di diabete gravissimo, deporrebbe per una concomitante insufficenza del fegato nel quale sarebbero abnormemente scarse le riserve di glicogeno (Condorelli); i pericoli ipoglicemici dell'insulina sarebbero maggiori che in tutti gli altri casi negli epatici (v. Klein, Moracchini).

Tali insufficenze epatiche o renali nel diabete possono dunque assumere tutte le gradazioni ed anche associarsi entrambe al diabete. La sintomatologia clinica aiutata con le ricerche di laboratorio può individuare la varia partecipazione dei diversi organi nel quadro morboso particolare.

Una forma di diabete con prevalente insufficenza epatica è il diabete bronzino. La particolarità delle alterazioni del ricambio degli idrocarburi e dell'influenza dell'insulina furono ampiamente studiate nella nostra Clinica dal Moracchini. In un caso tipico avuto lungo tempo in osservazione in Clinica, con la fortissima glicosuria e iperglicemia non vi fu mai tendenza ad una chetogenesi intensa e all'acidosi. Da ultimo i sintomi nervosi gravi e subcomatosi si verificarono col tipo dell'insufficenza epatica senza chetonuria e senza diminuzione della riserva alcalina. Esisteva lieve azotemia, ai limiti superiori della norma e ammoniuria intensa.

Insufficenza epatica e coma epatico.

L'interpretazione della condizione morbosa rappresentata dal coma epatico si basa sulle nostre conoscenze sulle funzioni del fegato, argomento di numerosissime ricerche che sembrano ancor più intensificate nei tempi recenti.

La grande massa parenchimatosa del fegato ha indubbiamente una parte essenziale in tutti i fenomeni biologici dell'organismo e, passandovi attraverso tutto il sangue proveniente dall'intestino con tutte le sostanze nutritive, ha un'influenza preponderante sulla regolazione del ricambio.

La sua attività si fa sentire in primo luogo sugli esosi dai quali forma un polisaccaride, il glicogeno, prodotto di risparmio. La sua azione sulle albumine non è ben chiara, pare che possa immagazzinare le albumine, come i metalli e gli alcaloidi, con una sua azione protettiva (Hammarsten).

Le sintesi che si riconoscono al fegato sono: la formazione d'urea, di acido urico, la formazione di eteri solforici e coniugati glicuronici dai fenoli, la sintesi degli aminoacidi. D'altra parte nel fegato può avvenire la disamidazione degli aminoacidi, delle purine, idrolisi, ossidazioni, riduzioni, processi enzimatici. Numerosi enzimi furono isolati dal fegato katalasi, ossidasi, aldeidasi, diastasi, lipasi, enzimi proteolitici (capaci di scindere l'acido nucleinico, l'acido urico, ecc.), disamidasi. Oltre a ciò la sua discussa azione riguardo la biligenesi.

La questione più interessante per i rapporti dell'insufficenza epatica col diabete è quella relativa alla glicoregolazione negli epatici.

Perturbazioni della glicoregolazione negli epatici e diabete.

In che cosa consistono i disturbi della glicoregolazione, negli epatici, in che rapporto sono con quelli del diabete e quale importanza hanno nella grave insufficenza epatica?

Nell'insufficenza epatica pare che la deficenza sia limitata alla funzione glicogenetica del fegato, mentre nell'insufficenza pancreatica diabetica non vi è soltanto l'nsufficenza glicogenetica e un aumento della trasformazione del glicogeno in glucosio, ma anche, sopratutto, la mancanza della possibilità di utilizzazione del glucosio da parte delle cellule: una specie di impermeabilità cellulare per il glucosio.

È classico ritenere che normalmente il glucosio è assorbito dall'intestino a mezzo della vena porta e viene depositato nel fegato come glicogeno. Il fegato è secondo Albertoni il vero regolatore dello zucchero nel sangue, pure stando sotto la dipendenza di due organi, il pancreas con l'insulina (anabolico) e le capsule surrenali con l'adrenalina (catabolico) (Albertoni, Carlson).

Il fegato è il grande deposito di glicogeno e fornitore di glucosio all'organismo di cui mantiene il tasso glicemico nel sangue. Ciò spiega la possibilità di trovare nell'insufficenza epatica dei valori di glicemia a digiuno inferiori alla norma, appunto per la deficenza della riserva di glicogeno, e di trovare specialmente una iperglicemia alimentare con curva glicemica più alta della norma e più protratta (Moracchini), che si spiega bene pensando alla deficenza del potere glicogenetico del fegato, per cui il glucosio che arriva col sangue portale, malgrado l'ormone pancreatico sia in quantità normale, non viene adeguatamente trasformato in glicogeno nelle cellule epatiche e in parte passa in circolo.

Tali alterazioni della curva glicemica sono molto più frequenti a riscontrarsi della glicosuria alimentare, anzi una caratteristica della perturbazione epatica della glicoregolazione sarebbe un'iperglicemia senza glicosuria (Condorelli, Moracchini), come si può riscontrare in altre condizioni morbose, specie in certe forme di diabete leggero pancreatico e negli ipertonici (Falta, Diena e Cipriani). Secondo le ricerche precise fatte nella nostra Clinica dal Moracchini, tale iperglicemia alimentare è prossochè costante negli epatici, ma la grandezza delle alterazioni non è in rapporto alla gravità anatomica della lesione epatica. L'ipoglicemia a digiuno manca invece frequentemente e possono esservi valori a digiuno normali ed anche iperglicemici.

Non solo le malattie naturali del fegato sono accompagnate da disturbi della glicoregolazione, ma anche lesioni sperimentali. Albertoni con alcool etilico ed alcool amilico somministrato per varii giorni a dei soggetti, ha riscontrato oltre che una iperglicemia alimentare un aumento della glicemia a digiuno, messa dall'autore sul conto di un diminuito potere glicogenetico del fegato. Nell'avvelenamento da fosforo, in cui sono note le gravissime e predominanti lesioni epatiche, vi è abitualmente ipoglicemia (Manfredi).

Restano due fatti da spiegarsi. Perchè la glicemia a digiuno non sia

abbassata costantemente e abbassata in proporzione all'insufficenza epatica e perchè l'iperglicemia alimentare non sia proporzionale anch'essa alla lesione anatomica del fegato e al quadro clinico dell'insufficenza epatica. Nelle spiegazioni che si possono dare per questi fatti apparirà chiaro l'intrecciarsi che vi è fra l'essenza stessa del diabete mellito e l'insufficenza epatica della glicoregolazione.

Riguardo alla mancanza della proporzione e della costanza dell'ipoglicemia a digiuno nell'insufficenza epatica, si deve pensare da un lato che non si può mai escludere, anche nelle ricerche sperimentali di Albertoni, che non concomiti una lieve insufficenza pancreatica (v. le ricerche anatomo-patologiche di D'Amato) con prevalenza quindi degli ormoni antagonisti catabolici o con deficenza dell'utilizzazione del glucosio. A rigore tale evenienza (Desbouis) non si può escludere nelle perturbazioni della glicoregolazione di certi epatici, e si rinnova in fondo qui una questione analoga a quella che si è fatta da tanto tempo anche per l'iperglicemia degli ipertonici, se dovesse mettersi sul conto di un iperadrenalismo o di una concomitante lieve insufficenza pancreatica da disturbi circolatori o da lieve sclerosi del pancreas. (Diena e Cipriani). Si è proposto anche di interpretare genericamente i fatti iperglicemici degli epatici come una « disfunzione irritativa del fegato » verso gli ormoni catabolici (Condorelli), il che sarebbe in fondo ricondurli ad una insufficenza relativa degli ormoni anabolici pancreatici.

Si potrebbe anche pensare che la leggera iperglicemia a digiuno talora osservata invece dell'ipoglicemia possa considerarsi come una glicemia alimentare molto ritardata, supponendo che l'assorbimento intestinale sia molto lento e il consumo e l'allontanamento del glucosio dal sangue molto ritardato. Ed è infine da considerare che se vi è disposizione all'iperglicemia alimentare, vi possa essere iperglicemia anche senza ingestione di alimenti, dato che è stato dimostrato che esiste un'iperglicemia da pasto psichico e da ingestione di acido cloridrico (Racchiusa).

Certo che il tasso glicemico risulta dal concorso di molti fattori che variamente combinandosi possono portare risultati diversi: se si combina deficenza di glicogeno epatico e nei muscoli e tessuti e deficenza di trasformazione del glicogeno in glucosio, vi dovrà essere naturalmente ipoglicemia a digiuno. Ma la sola deficenza di glicogeno epatico, favorisce, ma non condiziona necessariamente l'ipoglicemia a digiuno.

Quanto alla questione che la entità dell'iperglicemia alimentare non è proporzionale alla gravità della lesione anatomica e può mancare in casi di cirrosi grave, si presentano due ipotesi che come vedremo si presentano nella considerazione di varie funzioni epatiche. Prima la possibilità che la formazione del glicogeno epatico sia indipendente e dissociata dalle altre funzioni del fegato e possa essere effettuata anche da una parte relativamente piccola del parenchima epatico (si tratta della cosidetta asinergia delle funzioni epatiche, v. Fiessinger e Walter); secondo, che la funzione glicogenetica possa essere supplita da altri organi e dai tessuti stessi (tessuto muscolare ad es.). capaci di assorbire e utilizzare il glucosio ed anche fissarlo in glicogeno per sè e per i bisogni dell'organismo. Può darsi anche che nelle lente malattie

del fegato tale proprietà degli altri tessuti si vada perfezionando in modo da supplire meglio la funzione epatica della glicoregolazione.

Il fatto di una formazione di glicogeno nei tessuti ed in particolare nei muscoli è una cosa certa e la formazione di glicogeno dal glucosio sembra una funzione comune generale dei tessuti (Hammarsten), ma i dubbi della questione stanno sull'importanza che tale glicogenesi può avere nella glicoregolazione generale, e sulla possibilità che possa sostituirsi il glicogeno dei tessuti a regolare il tasso glicemico del sangue. Le esperienze di Mann e Magat sono decisamente contrarie a questa ipotesi per quanto riguarda l'ipoglicemia dopo asportazione del fegato. Ma nella funzione di impedire l'iperglicemia alimentare vi sono invece alcuni dati favorevoli. Favorevoli sarebbero in fondo i risultati di varie delle numerose ricerche di Gigon sull'utilizzazione dei carboidrati nell'organismo, fra cui le esperienze ricordate da Condorelli che dimostrano che può esservi pari assorbimento di glucosio nella capra per via linfatica e per via enterale e la possibilità, in contrasto alle nozioni classiche, che vi sia, dopo introduzione di glucosio, lo stesso tasso di glucosio nella vena porta e nelle sovraepatiche, come se il fegato lasciasse passare tutto il glucosio che sarebbe utilizzato e fissato in tutti i tessuti. Noi stessi (Cipriani e Moracchini) in sangue di anastomosi portale in cirrotico (con tutte le riserve che occorre fare riguardo alla valutazione di questa indagine), non abbiamo riscontrato, dopo il pasto, glicemia maggiore che nel sangue periferico (che era ancora nei limiti normali). È a notarsi però, riguardo a questi ultimi risultati che l'aumento della glicemia nel sangue portale durante la digestione, secondo i dati della fisiologia è piccolo, ma sufficente, anche se non continuo, considerata la velocità del sangue, per il trasporto in qualche ora di relativamente grande quantità di glucosio (in un'ora passano nella vena porta dell'uomo circa 100 litri di sangue; von Noorden, Monceau).

Favorevole è anche il fatto osservato da Condorelli che l'iniezione endovenosa di glucosio non provoca una forte e durevole iperglicemia e glicosuria, quale ci si aspetterebbe, dato che il glucosio non passa direttamente dal fegato, e ciò fa pensare che avvenga in parte una fissazione del glucosio come glicogeno nei tessuti oltre alla graduale fissazione nel fegato, ivi condottovi il sangue a mezzo dell'arteria epatica e della vena porta.

La deficenza o mancanza di glicogenesi epatica dunque favorisce ma non condiziona l'iperglicemia alimentare.

Sul perturbamento dei rapporti fra zucchero libero e combinato quale caratteristica dell'insufficenza epatica, dalle osservazioni fatte fin'ora (vedi Condorelli, Rapisardi) risulterebbe che vi può essere tanto un aumento che una diminuzione dello zucchero combinato, ma i risultati non possono essere ritenuti conclusivi nel loro significato, tenuto conto sopratutto dei dubbi giustificati sul riferimento biologico che può avere lo zucchero libero e combinato determinato coi varii metodi (v. Quagliarello).

Al fegato sarebbe anche devoluta la funzione di trasformare il fruttosio e galattosio in glucosio e di regolare il consumo di glicogeno e dei grassi, nel senso che quando il glicogeno scarseggia si consumano i grassi.

Ci si può ora chiedere quale importanza abbiano nelle manifestazioni della grave insufficenza epatica i disturbi della glicoregolazione. Dalle esperienze sull'asportazione totale del fegato, sembrerebbe che ne avessero molta.

Ricerche conclusive a questo riguardo si sono eseguite solo in tempi recenti, dopo che, con perfezionamenti di tecnica, si è riusciti a tener in vita per qualche tempo i cani operati di epatectomia previa fistola di Eck. Dalle esperienze di Mann e Magat risulta che l'ablazione del fegato produce una sindrome ipoglicemica e la morte coi sintomi dell'ipoglicemia. L'iniezione di glucosio fa riprendere la vita agli animali operati. L'iniezione di levulosio è meno efficace. L'ablazione del pancreas anche preliminare non modifica gli effetti ipoglicemici (Mann e Frank), Dai protocolli delle esperienze di Mann e Magat risulta che la morte dopo asportazione del fegato avviene dopo 5-11 ore con glicemia a 0.6, 0.4, 0.3 %, e invece, se si effettuano ipoderclisi glucosate, dopo 24-36 ore, per il subentrare di un'intossicazione più complessa sulla quale il glucosio non ha effetto è dovuta probabilmente alla mancanza dello svelenamento delle sostanze tossiche effettuato normalmente dal fegato.

Con l'ablazione del fegato si toglie il maggior deposito di glicogeno e conseguentemente il glucosio del sangue viene a diminuire. Effettivamente pare che anche in Clinica talora una grande distruzione epatica possa portare ad ipoglicemia e si ritiene da alcuni che la rapida diminuzione della glicosuria in diabeti gravissimi derivi da una concomitante mancanza di deposito di glicogeno nel fegato (Condorelli). Ma indubbiamente le glicemie che si osservano anche a digiuno negli epatici non sono tali da giustificare fenomeni ipoglicemici.

La morte degli animali dopo asportazione del fegato coi fenomeni dell'ipoglicemia ha fatto attirare molto l'attenzione sulla questione di vedere se vi fosse analogia col meccanismo del coma e della morte degli epatici, ma si può ritenere che, se certamente i fenomeni ipoglicemici possono in certe forme giocare una parte notevole, sopratutto per le conseguenze talora improvvise e gravi che possono portare su tutto il ricambio e sulla vita dei tessuti, pure, probabilmente, la patogenesi della grave insufficenza epatica e del coma epatico in Clinica è da sovrapporsi a quella che negli animali epatectomizzati si verifica più tardivamente, malgrado l'ipoglicemia sia stata vinta con le ipodermoclisi glucosate, per la mancanza della funzione antitossica epatica.

È certo però che la questione dei disturbi della glicoregolazione epatica investe molto da vicino quella dei disturbi della glicoregolazione diabetica, tanto più che vi sono punti oscuri in entrambe e primo fra tutti quello della deficenza del potere di utilizzazione del glucosio da parte delle cellule, malgrado glicemia normale o iperglicemia, e delle gravi conseguenze che tale deficenza può portare su tutti i fenomeni biologici.

Anche la questione se negli epatici vi sia una deficenza degli ormoni pancreatici, eventualmente mascherata a digiuno dalla deficenza di glicogeno epatico, non può dirsi definitivamente risolta, tanto più che esiste il fatto dell'utilità nell'insufficenza epatica del trattamento con glucosio e insulina.

(Continua).

II.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA
diretto dal prof. V. ASCOLI

Sul valore di alcuni metodi d'indagine della funzionalità epatica

per il dott. FRANCESCO TONIETTI, aiuto vol.

I nuovi studi e le osservazioni fatte in questi ultimi anni sulla fisiologia e la fisiopatologia del fegato, mentre hanno sempre più chiaramente dimostrato la straordinaria complessità delle sue funzioni, hanno in modo ancor più evidente messo in luce quanto ancora incomplete ed insufficienti siano le conoscenze che noi abbiamo sulla molteplice, complessa attività di questa ghiandola. Si comprenderà quindi facilmente come notevoli debbano essere le difficoltà che si incontrano nell'istituire delle prove atte a saggiarne le funzioni e come numerosi e controversi siano i giudizi emessi dai varî autori, che dell'argomento si sono interessati. Ma se noi conveniamo con chi afferma che non esiste una prova specifica colla quale si possa saggiare la funzionalità di questo organo nel suo insieme, in quanto l'insufficienza di una funzione non implica necessariamente la insufficienza delle altre (Sabatini, *Policlinico*, Sez. Prat., 1923), non crediamo nemmeno si debba negare ogni importanza a questi mezzi d'indagine, come alcuni osservatori vorrebbero. Se i risultati che si ottengono non sono sempre assoluti e scevri da obiezioni, e non ci mettono sempre in grado di stabilire una diagnosi differenziale tra le varie forme morbose, se il dispendio di lavoro e di tempo che queste ricerche richiedono, non sempre è proporzionato all'importanza delle conclusioni diagnostiche che se ne possono dedurre, pure abbiamo creduto non privo di un certo interesse riferire sui risultati ottenuti eseguendo sistematicamente varie prove su numerosi epatopazienti affetti dalle più svariate forme morbose. I metodi proposti per valutare clinicamente la funzionalità epatica, come è ben noto, sono numerosi e più o meno importanti dal punto di vista pratico. Noi abbiamo prescelto quelli che comunemente si ritiene abbiano un maggior valore diagnostico.

Le funzioni epatiche, sistematicamente studiate su ciascun paziente, sono state le seguenti:

1) *il potere di eliminazione* di sostanze estranee, che abbiamo saggiato per mezzo della cromocoloscopia col carminio d'indaco;

2) *la funzione del ricambio idrocarbonato* colla levulosuria e galattosuria alimentare;

3) *la funzione del ricambio albuminoideo* col dosaggio dell'azoto totale, dell'azoto aminico e dell'ammoniaca nelle urine;

4) *la funzione proteopessica:* colla crisi emoclasica di Widal;

5) *la funzione del ricambio biliare:* colla provocazione di urobilinogenuria alimentare (prova del Falta) e colla ricerca dei pigmenti biliari, urobi

lina e urobilinogeno nelle urine e della bilirubina nel sangue (metodo H. van den Bergh). Su ciascun paziente, oltre che queste indagini, sono state fatte tutte quelle ricerche supplementari (analisi del succo gastrico, esami ai raggi R., esame del sangue ecc.), che ci venivano volta a volta suggerite dal quadro clinico.

POTERE DI ELIMINAZIONE DELLE SOSTANZE ESTRANEE.

Tecnica. — Nel paziente, a digiuno, s'introduce la sonda duodenale. Quando da questa defluisce un liquido che presenta i caratteri della bile (spesso è necessario ricorrere al controllo radioscopico per stabilire se la sonda si trova in giusta posizione), si fa una iniezione intramuscolare di una soluzione di carminio d'indaco (gr. 0,2 in 2-3 cc. di soluzione fisiologica).

Lepehne e Hatiéganu, che per primi proposero la prova, stabilirono che nei soggetti normali l'eliminazione di carminio d'indaco per mezzo della bile avviene nei primi 60'.

In una nota del 1923 (*Deutsch. med. Woch.*, n. 28, 1923) pubblicai le ricerche fatte da me in numerosi soggetti normali o esenti da malattie di fegato, per controllare se il limite di tempo corrispondesse a quanto avevano osservato i due autori. I miei risultati lo confermarono pienamente, avendo ottenuto in tutti i soggetti l'eliminazione del carminio d'indaco entro i primi 45-60 minuti. Fecero eccezione due casi. Un caso di gastrite alcoolica in cui ottenni l'eliminazione in 110 minuti e nel quale tutte le altre prove di funzionalità del fegato dettero resultato negativo. Per quanto in questo paziente non si potesse rilevare alcun sintomo che parlasse di lesione epatica, il decorso ulteriore della malattia, ci offrì il modo di spiegare plausibilmente la causa del ritardo nella eliminazione della sostanza colorante. Infatti dopo un mese circa il paziente fu nuovamente ricoverato in clinica con un ittero, che nel suo decorso presentò tutto il quadro clinico del cosidetto ittero catarrale. Non credo possa essersi trattato di una coincidenza accidentale e non mi sembra fuori di luogo la supposizione che la cromocoloscopia positiva ci attestasse fino da allora un *deficit* funzionale del fegato. Il secondo caso riguardava una donna ricoverata per sifilide latente. R. W. nel siero di sangue positiva. Fegato non ingrossato. Tutte le altre indagini negative. La cromocoloscopia, eseguita due volte alla distanza di una settimana l'una dall'altra, dette resultato positivo (135'-150'). La paziente in quel tempo faceva una cura di Neosalvarsan. Siccome gli arsenobenzoli hanno indubbiamente un'azione tossica sul fegato, è verosimile che il resultato positivo stesse ad attestare la turbata funzionalità del fegato per effetto di questo medicamento.

Furono presi in esame complessivamente 17 casi del cosidetto ittero catarrale. Sulla diagnosi ci sembra superfluo soffermarsi essendosi trattato di soggetti giovani, che presentarono un ittero che per i caratteri e per il decorso si doveva senza tema di smentita ascrivere all'ittero parenchimatoso di natura probabilmente infettiva come, secondo le moderne vedute, si devono considerare tutti o la massima parte dei cosidetti itteri catarrali. *In tutti i casi presi in esame si ebbe, senza eccezione, una cromocoloscopia positiva con un*

notevole ritardo nella eliminazione della sostanza colorante. In alcuni pazienti, in cui avemmo occasione di ripetere una seconda prova quando l'ittero era scomparso, questa tornò a dare resultato nettamente negativo. Interessante ci apparisce il fatto varie volte osservato che in quei pazienti nei quali l'ittero era molto pronunciato e nei quali la prova si potè eseguire all'inizio della malattia, per quanto la sonda si trovasse nella giusta posizione, come lo confermava il controllo radioscopico, da questa non defluiva che un liquido alcalino, talora incoloro, talora lievemente tinto in giallo, che spesso non dava le caratteristiche reazioni della bile, e per quanto si prolungasse la prova, non si ottenne mai un deflusso di bile vera e propria. Ripetendo dopo qualche giorno l'introduzione della sonda, questa, senza alcuna difficoltà, raggiungeva la giusta posizione e lasciava defluire abbondantissima bile.

Ciò non corrisponderebbe a quanto sostiene Eppinger, il quale afferma che nell'ittero parenchimatoso non si osserva mai, o solo eccezionalmente, una completa soppressione della eliminazione della bile. Secondo questo autore, perfino quando le feci sono acoliche, il liquido duodenale estratto colla sonda si presenta colorato in giallo dalla bile, e l'assenza assoluta si verificherebbe solo nella occlusione completa dell'ittero meccanico. Noi crediamo invece che il mancato deflusso della bile sia un fenomeno, se non costante, frequente nel cosidetto ittero catarrale, specialmente nelle forme più gravi e quando si eseguisce la prova al primo iniziarsi della malattia. Anche il defluire dalla sonda di un liquido duodenale leggermente tinto in giallo e con la reazione dei pigmenti biliari, non ci sembra un fatto sufficiente per ammettere che la secrezione della bile sia soltanto diminuita ma non soppressa, giacchè ciò potrebbe esser causato dal defluire di piccola quantità di bile rimasta stagnante nella cistifella.

Cosicchè nell'ittero parenchimatoso si può avere l'assenza completa della bile nel duodeno come nell'ittero meccanico, colla differenza che mentre nel primo caso il fenomeno è da attribuirsi ad una deviazione dalla norma della funzione biligenetica della cellula epatica, nel secondo caso è causato da un fattore esclusivamente meccanico.

Anche nei due casi di ittero da Salvarsan la cromocoloscopia ha dato resultato nettamente positivo. Anzi nel caso che si presentò fino dall'inizio con una sintomatologia più grave, si osservò in due prove successive, ripetute alla distanza di pochi giorni, il mancato defluire della bile dalla sonda. In una terza prova si ottenne un notevole ritardo nella eliminazione della sostanza colorante. Tanto nell'uno che nell'altro caso abbiamo ritenuto trattarsi di una forma d'ittero tossico, anzichè di un ittero sifilitico del periodo secondario, o di un ittero da reazione di Herxeimer, per le seguenti considerazioni: le due inferme, infettatesi l'una 12, l'altra 18 mesi prima, si erano già intensamente curate con mercurio ed arsenobenzolo; non presentavano una forma di sifilide ribelle o recidivante, nè manifestazioni luetiche in atto; l'ittero si manifestò improvvisamente dopo pochi giorni (6 giorni nell'una, 12 nell'altra) dall'iniezione di una dose alta (0,75) di Neosalvarsan, mentre le dosi precedenti erano state ben tollerate, il che parla contro un'epatorecidiva che, come è noto, si manifesta alle prime iniezioni del medicamento.

Anche nei varii casi di *cirrosi atrofica del fegato presi in esame, la eliminazione di carminio d'indaco ha presentato un ritardo notevole in tutti senza eccezione.* La diagnosi della malattia non presentava dubbi, essendosi trattato di forme conclamate per quanto in vario stato di evoluzione. In tutti questi ammalati la prova della funzione dello stomaco e l'esame coi raggi escludevano il carcinoma gastrico. Nei casi in cui esisteva ascite il liquido estratto colla paracentesi presentava i caratteri del trasudato, ad eccezione che in due pazienti, nei quali si aveva la presenza di numerose cellule (linfociti) e di albumina abbondânte. Ma questa sola circostanza non modificò la diagnosi, essendosi trattato di soggetti che avevano subìto varie volte la paracentesi, nel qual caso, come è noto, non è infrequente che il liquido ascitico possa assumere i caratteri di essudato per fenomeni infiammatori sovrapposti alla malattia fondamentale.

In un solo paziente il ritardo nell'eliminazione della sostanza colorante fu relativamente esiguo a confronto degli altri (90'). In questo non si osservava ascite, il fegato debordava di due dita trasverse dall'arcata costale, presentava un margine sottile, duro, lievemente dolente, anche la milza era palpabile e indurita; non itterizia; coll'esame del succo gastrico e colla radioscopia si potè escludere il carcinoma gastrico; non sangue nelle feci. Si credette perciò trattarsi di quell'ipertrofia che talora si osserva nei primi periodi della cirrosi atrofica.

Nei due *casi di sifilide* epatica la cromocoloscopia ci ha dato resultati discordi. Infatti in un caso abbiamo un ritardo di oltre 180', mentre nell'altro l'eliminazione avviene nel periodo di tempo che si considera normale. Ma in realtà anche clinicamente si trattava di due forme di lue epatica di entità molto differente. Invero, mentre nel primo paziente il processo di cirrosi sclero-gommosa era così diffuso da ledere nella sua totalità il parenchima epatico (Hepar lobatum), nel secondo la lesione era circoscritta in modo che il restante dell'organo era in grado di poter normalmente funzionare.

Anche nei due casi di *sindromi Bantiane* si sono avuti resultati discordi, ma mentre in un caso la forma era ancora nel primo stadio ed il fegato non risultava clinicamente compromesso, nell'altro la malattia era già giunta al terzo stadio e si constatava cirrosi ed ascite.

Non abbiamo avuto occasione di eseguire la cromocoloscopia in malati di ittero emolitico essenziale. Solo in alcuni pazienti di anemia perniciosa, nei quali in precedenza si era ottenuto un resultato negativo, 24 e 48 ore dopo la trasfusione di sangue la prova ci ha dato resultato positivo.

Nelle *lesioni circoscritte* del fegato la cromocoloscopia ci ha dato risultati differenti, a seconda della localizzazione e della diffusione del processo. Possiamo subito affermare che *dove non v'è ittero quella prova ci ha dato sempre resultato negativo.* Così nei casi di metastasi epatiche da carcinoma primitivo dello stomaco, e da melanosarcoma dell'occhio, così in un caso di ciste d'echinococco. Anche nella colelitiasi non complicata non s'è osservato ritardo nella eliminazione del carminio d'indaco: invece dove esiste *ittero meccanico da calcolo incuneato nel coledoco o da carcinoma stenosante delle vie biliari,* o

non si è osservato presenza di bile nel duodeno o nell'occlusioni parziali o intermittenti si è trovata una cromocoloscopia positiva, come lo dimostrano il caso di colangite purulenta con ittero che datava da varii mesi e il caso di cancro delle vie biliari. Quindi possiamo ritenere che in presenza di ittero questo mezzo d'indagine dà costantemente resultato positivo e non ci offre perciò un criterio diagnostico differenziale tra ittero meccanico e ittero parenchimatoso.

Riassumendo, si può affermare che il potere di eliminazione di sostanze estranee è alterato:

1) tutte le volte che il fegato presenta lesioni parenchimatose gravi e diffuse;

2) nelle lesioni parziali e circoscritte, ma solo se vi sia associato ittero;

3) in tutte le forme di ittero sia parenchimatoso che meccanico.

Funzione del ricambio idrocarbonato.

È questo uno dei mezzi d'indagine più antichi e su cui esiste una vastissima letteratura.

Sebbene da osservatori recenti si affermi che lo studio della glicemia presenti indubbio vantaggio su quello della glicosuria, pure da autori degni di fede (Eppinger, Lepehne) è ancora attribuito un notevole valore diagnostico a questo mezzo d'indagine.

Gli zuccheri esperimentati sono stati numerosi. Io ho usato quelli che sono ritenuti generalmente più rispondenti allo scopo, e cioè il levulosio ed il galattosio.

Prova della levulosuria alimentare. — Tecnica: Si somministrano al paziente al mattino a digiuno 100 gr. di levulosio (Kalbaum) in 200 grammi di acqua o di thè. Si raccoglie l'urina delle sei ore successive, di due in due ore, e su questa si ricerca lo zucchero qualitativamente col reattivo di Seliwanoff, e quantitativamente col polarimetro. A scopo pratico la prova di Seliwanoff è sufficiente (Lepehne).

Quantunque varî autori avessero precedentemente osservato sia sperimentalmente negli animali sia nell'uomo un abbassamento della soglia di assimilazione per il levulosio in soggetti che presentavano lesioni del parenchima epatico, fu Strauss per il primo che, constatando nel 90 % di malati di fegato una levulosuria alimentare all'ingestione di 100 grammi di levulosio, introdusse questa prova come metodo clinico per lo studio della funzionalità epatica. Molte furono le discussioni e contraddittorî i risultati ottenuti dai vari osservatori. Oggi generalmente si ammette che, sebbene numerose possano essere le cause di errore (variabilità della tolleranza individuale, fattore renale, fattore nervoso, diminuita tolleranza nelle malattie infettive e da intossicazione), la prova di Strauss dà risultato positivo nelle lesioni diffuse nel parenchima epatico e specialmente nella cirrosi epatica, nella quale Goodmann la riscontrò positiva nel 100 % dei casi e Thiessen nel 75 %.

Anche nell'ittero catarrale la soglia di tolleranza per questo zucchero è notevolmente abbassata; mentre non si ha in genere levulosuria alimentare nell'ittero da stasi nella colelitiasi, nelle neoplasie epatiche circoscritte, nell'ittero della anemia perniciosa

Noi possiamo subito affermare che i risultati ottenuti con questa prova non sono stati molto soddisfacenti. Infatti nei 13 casi di *ittero catarrale*, solo otto volte abbiamo osservato una diminuita tolleranza per il levulosio; anche nei due casi di ittero da Salvarsan i risultati sono stati discordi.

Nei quattro casi di *ittero meccanico* da cancro stenosante delle vie biliari, di cui due con reperto al tavolo anatomico, abbiamo ottenuto un resultato negativo in tre, e solo in uno è stato positivo. Nel caso di *ittero da calcolo incuneato nei dotti biliari* la prova è stata negativa. Nei 7 casi di cirrosi atrofica 3 volte è stata negativa e 4 positiva. Nei due casi di *sifilide epatica* il risultato è stato discorde, ma ciò si potrebbe spiegare, come abbiamo già osservato, col diverso grado della lesione luetica. Nella *colelitiasi semplice*, nella *colangite purulenta* (autopsia), nelle forme di *tumori secondari del fegato*, come nelle *lesioni circoscritte* (echinococco), non si è osservata una diminuita tolleranza per il levulosio. Altrettanto si può dire per i due casi di sindromi Bantiane, per il caso di sindrome extrapiramidale a tipo Wilsoniano.

Prova della galattosuria alimentare. — Tecnica: 40 gr. di galattosio (Kalbaum o Merck) si somministrano al mattino a digiuno in 200 o 300 grammi di acqua, caffè o the. Le urine delle 12 ore successive si raccolgono in porzioni di due in due ore e su queste si fa la prova col reattivo di Nyländer e col polarimetro. Il primo ad introdurre questo metodo fu Bauer, il quale nel 1906 affermava di avere constatata una galattosuria su alcuni malati di fegato dopo ingestione di 40 gr. di galattosio. Questa prova ebbe conferme sperimentali negli animali: così Roubitche osservò galattosuria nei cani, a cui aveva sperimentalmente provocato lesioni del fegato (avvelenamento da fosforo), mentre otteneva risultato negativo occludendo le vie biliari. Numerosissimi furono gli studi che si svolsero su questo argomento e varia la tecnica, specialmente per quello che si riferisce alla quantità di zucchero adoperato. Anche per questa prova sono numerose le conferme e numerose però le obiezioni. È degno di essere ricordato che, mentre nelle malattie infettive non si ha una diminuita tolleranza per il galattosio, come si ha per il levulosio, è stata osservata invece una evidente galattosuria nel Morbo di Basedow, nella neurastenia e nell'Habitus asthenicus, come nelle malattie del rene e spesso nella gravidanza.

Lepehne, in un lavoro di sintesi, affermava che nell'ittero catarrale la prova dà costantemente risultati positivi; che l'intensità della galattosuria non è proporzionata alla gravità dell'ittero; che persiste anche dopo varie settimane dalla scomparsa dell'ittero; che dà risultato costantemente negativo nell'ittero da stasi, nei tumori del fegato, nella colelitiasi, nella colangite, nell'ittero emolitico. Variabili invece sarebbero i risultati nella cirrosi e nella lue del fegato.

Se si confrontano i resultati della levulosuria con quelli della galattosuria, si nota subito come più numerosi siano i casi di diminuita tolleranza

per il galattosio che per il levulosio. Specialmente nell'ittero catarrale la differenza è evidente. Infatti, dei 13 casi esaminati, 10 hanno dimostrato una diminuita tolleranza per questo zucchero. E interessante ci appare il fatto che abbiamo ottenuto resultato negativo proprio in quei casi nei quali per mezzo della sonda non si era ottenuto deflusso di bile, fatto che abbiamo osservato, come s'è già detto, specialmente all'inizio del processo morboso. Onde crediamo di poterne dedurre che la diminuita tolleranza per il galattosio non si manifesta contemporaneamente all'ittero, ma è consecutiva a questo. Non esisterebbe quindi un parallelismo tra il ricambio degli idrati di carbonio e la funzione biligenetica; giacchè la diminuita tolleranza per il galattosio persiste per alcune settimane dopo la scomparsa dell'ittero quando la funzione biligenetica è ritornata normale, mentre al primo manifestarsi dell'ittero non si osserva alcun disturbo del ricambio idrocarbonato.

Anche nell'*ittero tossico* da Salvarsan la prova ha dato resultato positivo.

E importante poi constatare come invece nell'*ittero meccanico* questa prova ci ha dato resultato negativo, ad eccezione di un caso di carcinoma stenosante dei dotti biliari molto avanzato, nel quale si erano sicuramente stabiliti fatti di cirrosi secondaria del parenchima epatico. Anche nel caso di echinococco, nella colelitiasi semplice ed anche nella colangite purulenta, il risultato è stato negativo.

Nei due *casi di sifilide* epatica possiamo spiegare la diversità dei risultati colle stesse considerazioni che abbiamo fatte a proposito della cromocoloscopia.

Interessante poi in modo speciale ci sembra la manifesta diminuita tolleranza per il galattosio che si è osservata senza eccezione *nei sette casi di cirrosi atrofica*. Galattosuria si è manifestata in un caso di Morbo di Wilson e in un caso di Morbo di Banti nel terzo stadio. Il che ci attesta ancora una volta la squisita sensibilità di questa prova a rilevare le più fini lesioni del parenchima epatico.

A conclusione di quanto si è detto sopra, si può affermare che la prova della galattosuria alimentare:

1) è un mezzo d'indagine più sensibile della levulosuria;

2) è un ottimo mezzo diagnostico differenziale tra ittero meccanico e ittero parenchimatoso;

3) che quando riesce negativa in una forma di ittero che persiste da un certo tempo, si può con quasi assoluta certezza escludere la natura parenchimatosa di questo;

4) che nelle lesioni diffuse del parenchima epatico (cirrosi atrofica ecc.), è sempre positiva;

5) che nell'ittero meccanico, come nelle lesioni parziali e circoscritte è sempre negativa, ad eccezione di quelle forme nelle quali si siano stabilite lesioni parenchimatose secondarie.

La funzione del ricambio albuminoideo.

Già da lungo tempo molti osservatori si sono ripetutamente adoperati per stabilire se la modificata eliminazione per le urine dei prodotti azotati del ricambio si potesse considerare come la espressione di un disturbo funzionale

del fegato. Senza entrare nelle complesse e dibattute questioni che a quest'argomento si riferiscono, ci limiteremo a riassumere brevemente i risultati pratici che si ottengono nello studio della eliminazione degli amino-acidi e dell'ammoniaca per mezzo delle urine nelle affezioni del fegato. Tra le numerose prove che si riferiscono al ricambio delle albumine abbiamo prescelte queste, non perchè le avessimo ritenute le più idonee, ma per vedere se, in tanta discrepanza di pareri, fosse possibile dare il giusto valore a questo mezzo d'indagine.

Eliminazione degli amino-acidi. — È noto come nell'atrofia gialla acuta si osservi un'aumentata eliminazione di amino-acidi. Questo fenomeno non si considerò dovuto ad una alterata funzione della cellula epatica, ma la leucina e la tirosina che si rinvennero nell'urina (Frerichs) furono ritenute prodotti dell'autolisi delle cellule stesse. Da osservazioni successive fu dimostrato che non solamente nell'atrofia giallo acuta, ma anche in altre malattie del fegato si può osservare un'aumentata eliminazione di amino-acidi, tanto che fu proposta la determinazione quantitativa di questi come una delle prove per saggiare la funzione del ricambio albuminoideo del fegato. Ma più recentemente è stato dimostrato in maniera indiscussa che, oltre che nelle malattie del fegato, iperaminoaciduria si può avere in svariate malattie (leucemia, malattie infettive, malattie del pancreas, diabete con acidosi, febbri elevate).

Eppinger sostiene che iperaminoaciduria nell'ittero ha un significato prognostico grave e può essere un sintomo differenziale tra l'ittero parenchimatoso e l'ittero meccanico. Labbé e Bith affermano che questa prova si potrà usare per saggiare la funzionalità epatica, tenendo presente che iperaminoaciduria si ha: 1) per insufficiente trasformazione degli amino-acidi nel fegato a causa di un'alterazione funzionale di questo; 2) nelle distruzioni patologiche dei tessuti; 3) nell'acidosi diabetica e non diabetica.

Eliminazione dell'ammoniaca. — Da antichi autori era stata osservata un'aumentata eliminazione di ammoniaca per mezzo delle urine nelle malattie di fegato specialmente nella cirrosi epatica. Ma Galambos e Tausz (914) negarono che questo fenomeno si verificasse costantemente e misero fino da allora in rilievo come una maggiore eliminazione di ammoniaca si osserva in altre malattie, specialmente in quelle febbrili e nel diabete. In seguito anche Frey dimostrò che l'aumentata eliminazione di ammoniaca, che si riscontra in certi casi, è conseguenza di un'acidosi dell'intero organismo e non è affatto specifica di lesioni del fegato. Eppinger afferma che l'ammoniaca che si rinviene fortemente aumentata nell'atrofia giallo acuta non è in relazione soltanto coll'acidosi, ma anche colla difettosa formazione dell'acido urico. Lepehne ritiene che la determinazione dell'ammoniaca dell'urina, come prova funzionale del fegato, ha un valore molto esiguo.

Tecnica: nell'urine di 24 ore di pazienti assoggettati ad una dieta costante si determina l'*azoto totale* col metodo Kjeldal originale; gli amino-acidi e l'ammoniaca col metodo al formolo di Sorensen modificato da Frey e Gygon.

Le determinazioni si sono sempre ripetute *per tre giorni consecutivi*. Seguendo Eppinger si è considerato il *quoziente funzionale* del fegato e cioè il rapporto tra amino-acidi e azoto totale $\left(\frac{N \text{ aminico}}{N \text{ totale}}\right)$ ed anche per l'ammoniaca il rapporto tra questa e l'N totale $\left(\frac{N H_3}{N \text{ totale}}\right)$ Dalla tabella che riportiamo si deduce che il quoziente $\frac{N \text{ aminico}}{N \text{ totale}}$ nei nove casi di ittero catarrale, solo in quattro era lievemente aumentato. Nei casi di cirrosi atrofica abbiamo avuto valori normali, ad eccezione di un caso. Normali sono stati i risultati ottenuti in tutte le altre forme di lesioni epatiche. Il quoziente $\frac{N H_3}{N \text{ totale}}$ ci ha dato costantemente dei valori un po' superiori a quelli considerati da Eppinger come normali.

Crediamo quindi di poter concludere, come già altri autori hanno concluso, che in alcuni casi di ittero si può osservare un aumento del quoziente funzionale del fegato, ma che la prova della determinazione degli amino-acidi è di nessuna utilità pratica nello studio della funzione del ricambio delle albumine, e non offre alcun criterio diagnostico differenziale tra una forma morbosa e l'altra.

La funzione del ricambio biliare.

La funzione del ricambio biliare l'abbiamo esaminata colla prova di Falta.

Sebbene meno nota delle altre, la prova dell'urobilinogenuria alimentare dopo ingestione di bile è uno dei mezzi d'indagine più sensibili per la funzione biligenetica del fegato e che per la semplicità della tecnica si dimostra di una indiscutibile praticità.

Tecnica: si fanno ingerire al paziente al mattino a digiuno tre grammi di bile secca depurata Merck. Nelle sei ore successive si raccolgono frazionatamente le orine di due in due ore. La determinazione dell'urobilinogeno si fa col reagente di Ehrlich, usando sempre la stessa quantità di urina e di reagente per i vari campioni di urina, che si esaminano contemporaneamente alla fine delle sei ore, avendo cura di far sempre il confronto con un quarto campione di urina prelevata prima della somministrazione della bile. Per maggiore garanzia abbiamo anche esaminato le urine emesse durante tutto il pomeriggio fino alla sera. Abbiamo avuto cura di mantenere digiuno il paziente durante tutto l'esperimento.

Coll'esaminare contemporaneamente le varie porzioni di urina si ottiene il notevole vantaggio del confronto, tanto che si può con sicurezza apprezzare la varia intensità della reazione. Ed abbiamo adottato questo metodo dopo avere stabilito in numerose prove che la trasformazione dell'urobilina in urobilinogeno, che secondo alcuni autori si produrrebbe rapidamente nelle urine esposte alla luce, non avviene in così breve tempo, specialmente avendo cura, come abbiamo fatto noi, di conservare le urine in ambiente fresco e non esposto alla luce.

Le oscillazioni quotidiane della urobilinogenuria spontanea, dipendenti dalla diversa concentrazione delle urine, dalla influenza dei pasti sul maggior deflusso della bile, non disturbano e si distinguono facilmente dalla urobilinogenuria provocata. Così, ricorrendo ai detti artifizi di tecnica, siamo riusciti ad evitare quella pretesa mancanza di chiarezza di cui alcuni autori fanno appunto alla prova di Falta. Ci siamo inoltre dati cura nei limiti del possibile di prescegliere quei malati di fegato che o non presentavano urobilina e urobilinogeno nelle urine, o le cui urine davano una reazione debole. E ciò non solo allo scopo di avere una dimostrazione più chiara della reazione, quanto perchè reputiamo che la prova del Falta ci possa essere di vero aiuto nella diagnosi, particolarmente in quei pazienti che non presentano una urobilinogenuria spontanea. Inquantochè un reperto evidente di urobilinogeno ed urobilina nelle urine è già di per sè uno dei sintomi più sicuri e più precoci di una lesione epatica, e la presenza di queste sostanze nelle urine ci offre uno dei mezzi più precisi e più costanti per rilevare un disturbo nella funzione di quest'organo. Se urobilinuria e urobilinogenuria si riscontrano in numerose malattie e specialmente in quelle nelle quali si ha un'aumentata distruzione di globuli rossi (anemia perniciosa, ittero emolitico, polmonite, malaria, ecc.), nelle quali si esclude clinicamente una lesione epatica, ciò, a nostro avviso, è in relazione sempre ad un disturbo sia pure funzionale di quest'organo, che in causa della malattia stessa è chiamato ad un superlavoro, a cui non riesce a far fronte, e che ci viene manifestato appunto dalla urobilina ed urobilinogeno che lascia sfuggire alla fissazione e penetrare in circolo.

Solo forse in alcune malattie intestinali, nelle quali si riscontra talora urobilinogenuria ed urobilinuria, come nell'appendicite e in altre affezioni acute dell'apparato gastro-enterico, si può escludere la compartecipazione del fegato e si deve forse andare a ricercare la causa del fenomeno in una anormale flora batterica intestinale, o in una modificata permeabilità della mucosa, che lascia passare una quantità insolitamente grande di queste sostanze che il fegato, non riuscendo a fissare completamente, lascia passare in circolo.

Che numerosi debbano essere gli oppositori a questo mezzo d'indagine si comprende facilmente, considerando quante teorie sono state emesse sulla genesi della urobilina e urobilinogeno, e come la prova del Falta sia da ritenersi giustamente un corollario diretto della teoria del circolo entero-epatico della bile, teoria emessa da F. Muller che, per quanto specialmente in questi ultimi tempi sia stata fatta segno a qualche obiezione di una certa importanza, è sempre quella che domina il campo.

Abbiamo cominciato coll'eseguire la prova in numerosi soggetti o normali o malati, nei quali però si poteva escludere una lesione epatica, ed abbiamo ottenuto risultato negativo.

Nei 9 casi di ittero catarrale e nei due di ittero da Salvarsan abbiamo avuto risultato nettamente positivo. Nell'ittero catarrale non è infrequente che ad un periodo nel quale si osserva urobilinogenuria, segua un periodo in cui non si ha più urobilinogeno nelle urine. Noi, per quanto è stato possibile,

abbiamo cercato di eseguire le prove durante quest'ultimo periodo, ottenendo dei risultati evidentissimi.

In uno dei due casi di *sifilide epatica* la prova ha dato risultato negativo, e ciò si potrebbe spiegare per le ragioni già dette per le altre prove.

Anche nella *colelitiasi non complicata*, eseguendo la prova a distanza degli attacchi di colica, ci ha dato risultato negativo. Nel morbo di Banti la prova è stata nettamente positiva.

Nelle forme di *neoplasie dei dotti biliari*, con o senza occlusione, come nelle neoplasie carcinomatose del fegato, urobilinogenuria provocata si è osservata tutte le volte che, o per il perdurare dell'ostacolo all'escrezione della bile o per la notevole diffusione del processo, la funzione vicariante del parenchima epatico non leso era divenuta insufficiente.

Risultato positivo abbiamo ottenuto in un paziente di endocardite lenta ed in nove di vizio cardiaco con fegato da stasi. Ma in questi casi l'interpretazione è dubbia perchè la comparsa della urobilinogenuria potrebbe dipendere, più che da un disturbo funzionale del fegato, dalla stasi nel sistema della Porta che abbia turbato la funzione intestinale.

Dai risultati ottenuti si può dedurre che come la urobilinogenuria spontanea è uno dei sintomi premonitori di lesioni epatiche, *la urobilinogenuria provocata è uno dei mezzi d'indagine più sensibili a rivelare disturbi della funzione biligenetica*. Se non ci offre nel maggior numero dei casi mezzi diagnostici differenziali tra le varie forme morbose che possono colpire quest'organo, un reperto positivo dovrà sempre metterci sull'avviso e farci ritenere che la funzione epatica è compromessa.

La crisi emoclasica.

Del complesso sintomatico descritto da Widal e collaboratori abbiamo considerato esclusivamente la *leucopenia alimentare*, in quanto che questo solo elemento ha resistito alla critica e, come lo stesso Widal ha ammesso in lavori successivi, è sufficiente a saggiare la funzione epatica. Tanto che è giusto parlare di *leucopenia alimentare* anzichè di crisi emoclasica.

Troppo lungo sarebbe voler riferire, anche per sommi capi, le numerose discussioni teoriche e la numerosa letteratura che in breve volger di tempo si sono andate accumulando su questo argomento. Ci limitiamo ad osservare che dalla maggior parte degli autori non è ammessa la capacità che, secondo Widal, avrebbe il fegato di fissare i corpi peptonici ed altri prodotti di incompleta disintegrazione proteica, che hanno attraversato la barriera intestinale (funzione proteopexica), e che predomina l'opinione di quegli autori secondo i quali la leucopenia alimentare non è in nessuna dipendenza dalla funzione epatica.

Se in realtà il meccanismo secondo cui il fenomeno si verifica è tutt'altro che chiarito, è pur vero, come lo dimostra uno sguardo d'assieme ai risultati ottenuti, che nei malati di fegato è frequente il verificarsi della leucopenia alimentare.

Le obiezioni principali che sono state mosse a questo mezzo d'indagine

sono: 1) che la prova può esser negativa nonostante esista una malattia di fegato; 2) che la prova può esser positiva nei non malati di fegato quando esiste un disturbo del sistema vegetativo.

Alla prima obiezione Widal risponde che si ha risultato *negativo* nei processi del fegato che lasciano intatta una gran parte del tessuto epatico (echinococco, ascesso amebico), mentre si ha risultato positivo quando la cellula epatica è lesa ed il processo è diffuso a tutto il parenchima epatico (ittero catarrale, fegato da stasi, dopo la narcosi, dopo le iniezioni di Salvarsan).

Però negli 11 casi di ittero catarrale esaminati, solo in 5 abbiamo avuto risultati evidenti, in tre il reperto è stato meno netto, negli altri assolutamente negativo.

Nei due casi di ittero da Salvarsan si è avuto risultato negativo, il che starebbe in stridente contrasto con quanto Widal ottiene dopo iniezioni di Neosalvarsan. Infatti se disturbi funzionali del fegato, anche di poca entità, prodotti dal Neosalvarsan, sono rilevabili, secondo Widal, colla leucopenia alimentare, non è comprensibile come in seguito a lesioni tossiche veramente gravi, determinate dalla stessa sostanza, non si debba verificare lo stesso fenomeno. Sorge quindi logico il sospetto che la leucopenia non sia in relazione con la funzionalità più o meno alterata del fegato, ma con un altro fattore, di cui verremo a parlare tra poco.

Anche nelle cirrosi atrofiche del fegato i risultati sono stati dubbi e contradittori.

Nella sifilide epatica abbiamo ottenuto, al solito, in un caso risultato positivo e nell'altro negativo; ma ciò potrebbe essere in relazione alla maggiore diffusione del processo come abbiamo osservato per le altre prove.

Ma anche nelle lesioni parziali e circoscritte del fegato (metastasi cancerigne, echinococco, ecc.), i risultati sono stati discordi e contradittori e non possiamo certo confermare l'affermazione di Widal. Onde crediamo di poter concludere che la leucopenia emoclasica non è un sintomo legato alla funzione epatica. Ed allora quale può essere la causa del verificarsi così frequente di questo fenomeno nei malati di fegato?

Sebbene Widal neghi che il sistema vegetativo, come varii autori hanno affermato, possa avere una influenza sul prodursi della leucopenia alimentare, molte considerazioni ci fanno invece ritenere che questo fenomeno sia in stretta relazione con la funzione di esso. Numerose osservazioni fatte in questi ultimi tempi autorizzano la supposizione che la disturbata distribuzione dei corpuscoli ematici possa esser determinata semplicemente da fattori vasomotori. Così la compressione del vago al collo determina spesso una leucopenia, come la compressione dei globi oculari. Iniezioni intradermiche di sostanze le più svariate sono capaci di determinare la comparsa di una temporanea leucopenia. Lo stesso si può verificare con applicazioni di stimoli termici sulla cute. Per quanto l'intima essenza del fenomeno non sia completamente chiarita, nè ci risulti che esso sia stato studiato in modo completo nelle varie condizioni morbose, pure tutti sono concordi nel ritenere che questa leucopenia sia in diretta dipendenza di fenomeni vasomotori nei varii ter-

ritori sanguigni, fenomeni vasomotori, che sarebbero determinati da temporanei disequilibri tra il sistema simpatico ed il parasimpatico.

Ora ci domandiamo se per analogia non si possa pensare che la leucopenia alimentare sia in diretta dipendenza di una stimolazione vagale trasmessa dalla mucosa gastrica. E questo stimolo potrebbe essere di natura termica. A sostegno di questa ipotesi si può citare l'osservazione fatta di recente da un autore inglese (SHAW, *Brit. Med. Journ.*, 1926), il quale avrebbe provocata la leucopenia dopo ingestione di acqua calda. Esperienza questa che, se confermata, farebbe crollare di un colpo tutte le teorie a cui ha dato occasione il fenomeno di Widal. Ammettendo quest'influenza del sistema vegetativo, si spiega facilmente la contraddittorietà dei risultati osservati da varii autori, e la indiscutibile frequenza colla quale il fenomeno si verifica nei malati di fegato. Uno studio sistematico sul sistema vegetativo nei malati di fegato non è stato fatto, ma la sintomatologia che spesso questi pazienti presentano (bradicardia, bassa pressione, ecc.), lascia supporre che esista uno stato di ipereccitabilità del sistema vagale, dipendente secondo alcuni dalla presenza di acidi biliari in circolo. E ben si comprende anche come la leucopenia alimentare si produca quasi costantemente dopo iniezioni di Neosalvarsan, se si riflette come in seguito ad esse non raramente si verifica una sintomatologia, che non può non richiamarci alla mente uno stato, sia pur passeggero, di ipereccitabilità vagale (rossore del volto, abbassamento della pressione, vomito, ecc.).

Concludendo, crediamo di potere affermare:

1) che la leucopenia alimentare non è mezzo d'indagine della funzionalità epatica;

2) che il verificarsi così di frequente del fenomeno negli epatopazienti è, con ogni probabilità legato ad uno stato di disequilibrio nel sistema vegetativo.

*
* *

Riassumendo in modo generale e senza ripetere le conclusioni già formulate per ciascun metodo, si può dire:

che la prova della *leucopenia alimentare* non è un metodo atto a saggiare alcuna delle funzioni epatiche;

che il dosaggio dell'*azoto aminico* e dell'*ammoniaca* nelle urine non ha che un valore esiguo;

che la *cromocoloscopia*, la *galattosuria alimentare*, la *urobilinogenuria alimentare* sono metodi che rispondono bene allo scopo e possono essere di vera utilità pratica anche per la semplicità di tecnica che presentano.

Un'estesa letteratura sull'argomento è contenuta nei seguenti lavori:

EPPINGER. *Die Hepato-lienalen Erkrankungen*. Springer, 1920; *Malattie del fegato*. Trattato di KRAUS BRUGSCH.

FIESSINGER et WALTER. *L'exploration fonctionelle du foiee*. Masson, 1924.

LEPEHNE. *Die Leber funktions prüfung*. Verdauungs u. Stoffwechsel Krankh., Bd. VIII, Heft 1923.

	DIAGNOSI	Cromocoloscopia	Levulosuria	Galattosuria	Prova di Widal	Prova di Falta	Nelle Urine			Nel sangue
							Bilirubina	Urobilina	Urobilinogeno	Bilirubina
1	Ittero catarrale . .		θ	+	[+]	+	+	+	+	diret. + + indiret. 0.026 ‰
2	Ittero catarrale . .	120'	+	+	θ	+	+	+	+	
3	Ittero catarrale . .	—	+	+	θ	+	+	[+]	θ	diret. + + indiret. 0.041 ‰
4	Ittero catarrale . .	> 195'	+	+	θ	+	θ	+	[+]	
5	Ittero catarrale . .	Nessun deflusso di bile.	θ	θ	—	+	[+]	+	+	diret. + + indiret. 0.036 ‰
6	Ittero catarrale . .	> 120'	+	+	—	+	θ	+	+	
7	Ittero catarrale . .	I. Nessun deflusso di bile. II. 140'	θ	θ	+	+	+	θ	θ	
8	Ittero catarrale . .		+	+	+]	—	+	+	+	diret. + + indiret. 0.094 ‰
9	Ittero catarrale . . (in gravidanza)	Nessun deflusso di bile.	θ	θ	[+]	—	+	+	θ	
10	Ittero catarrale . .	> 150'	θ	+	[+]	—	[+]	+	[+]	
11	Ittero catarrale . .	180' 35'	—	—	+	—	+	+	+	
12	Ittero catarrale . .		+	+	+	—	+	+	+	diret. + + indiret. 0.053 ‰
13	Ittero catarrale . .	150'	+	+	+	+	+	+	+	diret. + + indiret. 0.039 ‰
14	Ittero catarrale . .	90'	θ	+	—	+	θ	+	+	
15	Ittero catarrale . .	110'	θ	+	θ	+	θ	+	+	diret. + indiret. 0.012 ‰
16	Ittero catarrale . .	I. nessun deflusso di bile. II. nessun deflusso di bile. III. 160'.	+	+	[+]	+	θ	+	+	diret. + + indiret. 0.059 ‰
17	Cirrosi atrofica del fegato	205'	+	+	[+]	—	θ	θ	+	
18	Cirrosi atrofica del fegato	> 120'	+	+	θ	—	θ	+	+	diret. θ indiret. 0.00102 ‰
19	Cirrosi atrofica del fegato		[+]	+	+	+	θ	+	θ	diret. θ indiret. 0.0037 ‰
20	Cirrosi atrofica del fegato	145'	+	+	θ	+	θ	θ	θ	

	DIAGNOSI	Cromocoloscopia	Levulosuria	Galattosuria	Prova di Widal	Prova di Falta	Nelle Urine			Nel sangue
							Bilirubina	Urobilina	Urobilinogeno	Bilirubina
21	Cirrosi atrofica del fegato	82'	θ	+	—	+	θ	+	θ	
22	Cirrosi atrofica del fegato	150'	θ	+	[+]	+	θ	+	θ	
23	Cirrosi atrofica del fegato		θ	+	+	+	θ	θ	θ	
24	Sifilide del fegato. .	56'	θ	θ	—	θ	θ	[+]	θ	diret. + indirett. 0.09 ‰
25	Sifilide del fegato. .	> 180'	+	+	—	+	θ	+	+	
26	Carcinoma delle vie biliari. Ittero . .	> 120'	θ	θ	+	+	+	θ	θ	diret. ++ indiret. 0.050 ‰
27	Carcinoma delle vie biliari. Ittero . .		θ	θ	+	—	+	θ	θ	diret. ++ indiret. 0.030 ‰
28	Carcinoma delle vie biliari. Ittero . .	I. nessun deflusso di bile. II. nessun deflusso di bile.	+	+	+	+	+	θ	θ	diret. θθ indiret. 0.0215 ‰
29	Carcinoma gastr. con metastasi epatiche. Ittero	I. nessun deflusso di bile. II. nessun deflusso di bile.	θ	θ	+	—	+	[+]	[+]	
30	Ittero da calcolosi biliare		θ	θ	θ	+	+	[+]	[+]	
31	Carcinoma gastr. con metastasi epatiche.	30'	θ	θ	+	—	θ	+	θ	diret. θ indiret. 0.0036 ‰
32	Carcinoma gastr. con metastasi epatiche.	40'	θ	θ	+	+	θ	θ	θ	
33	Echinococco del fegato	50'	θ	θ	θ	—	θ	+	θ	
34	Colangite purulenta. Sub-ittero . . .	> 110'	θ	θ	+	+	+	θ	+	
35	Colelitiasi	30'	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	
36	Morbo di Banti . .	> 170'	θ	+	+	+	θ	+	+	diret. θ indiret. 0.0026 ‰
37	Morbo di Banti . .	70'	θ	θ	—	—	θ	+	θ	
38	Morbo di Wilson. .		θ	+	+	—	θ	+	+	

	DIAGNOSI	N. TOTALE	N. aminico / N. totale — in gr.	N. aminico / N. totale — Su % del N. totale	N. H_3 / N totale — in gr.	N. H_3 / N totale — Su % del N. totale
1	Ittero catarrale	9.8	0.300 0.451 0.693	5.1 4.1 5.3	0.408 0.625 1.010	6.8 5.6 7.7
2	Ittero catarrale	4	0.315 0.336 0.358	8.5 6.1 7.5	0.449 0.576 0.402	12 15 8.5
3	Ittero catarrale	6.6	0.294 0.185 0.294	3.6 5.3 3	0.625 — 0.821	7.7 — 8.5
4	Ittero catarrale	8	0.480 0.454 0.529	5.3 5.4 6.1	0.590 0.645 0.476	6.8 7.7 5.5
5	Ittero catarrale	11.6	0.532 0.464 0.441	4 3.4 4.6	0.433 0.629 0.639	3 4.6 5.5
6	Ittero catarrale	4.3	0.130 0.300 0.470	5.6 6.9 6.3	— 0.296 0.612	— 6.8 8.2
7	Ittero catarrale	5.3	0.538 0.213 —	6.4 4 —	0.604 0.343 0.313	7.2 6.4 8.6
8	Ittero catarrale . . . . (in gravidanza)	5.6	0.336 0.416 0.333	6.4 6.5 5.4	0.593 0.658 0.746	11 10 12
9	Ittero catarrale	8.6	0.357 0.316 0.373	3.9 4 3.7	0.322 0.381 0.460	3.6 4.4 4.6
10	Cirrosi atrofica del fegato . . .	6.3	0.399 0.323 0.434	5 5.4 5.7	0.578 0.593 0.792	7.3 10 10
11	Cirrosi atrofica del fegato . . .	10.3	0.520 0.400 0.550	5.1 3.1 5.6	0.424 0.685 0.486	4.1 5.3 5
12	Cirrosi atrofica del fegato . . .	10.3	0.382 0.638 —	4.5 4.8 —	0.464 0.314 0.429	5.5 2.3 4.1
13	Cirrosi atrofica del fegato . . .	5	0.364 0.252 0.277	7 4.2 4.7	0.269 0.330 0.436	5.2 5.5 7.7
14	Sifilide del fegato	7.6	0.586 0.461 0.418	5.8 5.5 6.4	0.530 0.488 0.393	5.4 5.7 6.2
15	Carcinoma delle vie biliari. . .	8.6	0.302 0.215 0.266	3.2 3.1 3.5	0.811 0.867 0.702	8.7 9.2 9.4
16	Carcinoma delle vie biliari. . .	5.3	0.260 0.293 0.252	4 6.2 4	0.443 0.322 0.605	6.8 6.8 9.7
17	Carcinoma delle vie biliari. . .	11	0.542 0.345 0.385	3.9 3.5 4	0.576 0.246 0.273	3.8 2.5 2.8
18	Melano sarcoma.	5.3	0.403 0.3[illegible]2 0.266	7.4 4.8 6.6	0.378 0.398 0.248	6.9 5 6.1
19	Morbo di Banti	6.6	0.302 0.308 0.315	3.9 3.9 4.5	0.462 0.355 0.438	6 4.6 6.2
20	Morbo di Banti.	5.3	0.209 0.382 0.270	3.6 6.8 4	0.249 0.204 0.258	4.3 3.7 3.8
21	Morbo di Wilson	8.3	0.199 0.315 0.339	2.6 3.2 3.35	0.432 0.663 0.505	5.8 6.8 5.2
22	Colangite purulenta	2.3	0.202 0.102 —	5.2 7.1 —	0.265 0.182 0.421	6.5 12 12

III.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI BARI
Direttore: Prof. F. GALDI.

I gangli mesenterici nel metabolismo dei grassi.

Dott. CATALDO CASSANO, assistente.

I. — INTRODUZIONE.

Intorno al modo come vengano digeriti e si assorbano i grassi, non ancora si è detta l'ultima parola. È noto come, a differenza delle altre sostanze alimentari (idrocarbonati proteine) si fosse pensato che i grassi non subissero una vera e propria «digestione» nell'intestino. Non si ammetteva, in altri termini, una scissione in corpi più semplici, con molecola di peso relativamente molto minore, donde si sarebbero poi ricostruiti in altra sede, dopo il loro passaggio in circolo, altri corpi capaci di meglio rispondere alle peculiari esigenze dell'organismo. Si era invece ritenuto che nell'intestino i grassi fossero solo ridotti ad una fine emulsione, e che in tal modo passassero per il villo nel sistema delle vie linfatiche. Si era già da tempo osservato che i grassi non si avviano al fegato per la comune corrente venosa, a traverso il circolo portale, per raggiungere cioè quell'officina di laboriosi processi chimici, con i quali i corpi proteici e gl'idrati di carbonio, una volta assorbiti, diventano prodotti idonei alle pronte combustioni, alle ricostruzioni di tessuti ed agli accumuli di materiali di riserva. Era parso altresì che questo fatto fosse un altro elemento da dover pesare a favore di una netta distinzione fra il comportamento dei grassi e quello degli altri principî alimentari.

Ma, frutto di ulteriori studî, è ormai divenuta opinione dominante fra i biologi che l'emulsione dei grassi rappresenta solo una preliminare modificazione del loro stato fisico. L'emulsione dei grassi infatti, avrebbe solo lo scopo di permettere in un secondo tempo la scissione, la saponificazione, ed infine l'assorbimento. Ecco dunque come si è giunti a parlare di veri e proprî processi disintegrativi dei grassi nell'intestino, e cioè della *steatolisi*, nella quale una parte preminente si deve riconoscere alla secrezione pancreatica. È infatti una lipasi contenuta nel secreto del pancreas quello che opera quasi esclusivamente la scissione dei grassi neutri in glicerina od acidi grassi; mentre i succhi alcalini che si riversano nell'intestino ne agevolano il còmpito, sminuzzando in emulsione le molecole grasse e moltiplicandone così le superfici.

La glicerina viene ad essere prontamente assorbita; gli acidi grassi, invece, si combinano con gli alcalini del contenuto intestinale trasformandosi in saponi e rendendosi così solubili ed assorbibili. Il fatto, poi, che tra i grassi assorbiti se ne trovi nella parete intestinale solo poco più che il 10 % allo stato di saponi, ha indotto a ritenere che nella stessa parete intestinale si debba compiere la resintesi in grassi neutri (e vanno a questo proposito ricordate le esperienze veramente convincenti praticate dal Munck sui cani).

Sorgono a tal punto numerosi quesiti, ad alcuni dei quali non è ancora dato di poter rispondere esaurientemente. Si comprende intanto come, ad evitare l'azione tossica che i saponi eserciterebbero in circolo, l'organismo provveda a trasformarli in prodotti innocui, non appena questi siano passati, a traverso l'epitelio, nelle maglie dei tessuti, e prima ancora di giungere negli stessi dotti chiliferi. Si ricostruirebbero così dalla massima parte della sostanza grassa ingerita le molecole dei grassi neutri. È noto però che i grassi, i quali sono ricostruiti e che vanno ad accumularsi nelle varie stazioni di deposito, riproducono per lo più la stessa struttura molecolare dei grassi neutri ingeriti. E se per alcune specie animali predomina negli accumuli adiposi un qualche particolare grasso, ciò dipende, come del resto è già stato chiaramente dimostrato, dal fatto che gl'individui di una stessa specie animale sogliono ingerire un unico tipo di grassi.

Non v'è dunque un'affinità di tessuti verso determinati grassi neutri; si deve invece rilevare come i grassi scissi ed assorbiti, nella resintesi, tendano a ricostituirsi proprio secondo la stessa struttura molecolare nella quale furono assunti (Lambling). Ecco come potrebbe sembrare ancora in vigore l'antica opinione secondo la quale i grassi non subirebbero alcun processo di omogeneizzazione. Siamo però molto lontani dal vecchio concetto, per cui si vedevano assunti attivamente dei leucociti e dalle stesse cellule epiteliali le minute goccioline dei grassi neutri. In realtà i dati delle ultime ricerche fanno pensare che le modificazioni chimiche, a cui vanno soggetti i grassi ingeriti, mirano al precipuo scopo di renderli solubili od assorbibili, o, con termine più lato, mobilizzabili. D'altro canto l'organismo riconosce nella struttura dei grassi neutri la forma più adatta, più condensata e più stabile, per i grassi che debbono giacere in deposito, e la più innocua per quelli che, in quantità anche rilevante (*lipemia alimentare*), debbono essere immessi, a traverso le vie linfatiche, nel circolo sanguigno.

Il Kühne ha per il primo dimostrato, e dopo di lui Munck e Rosenfeld, la fissazione diretta dei grassi alimentari, con le seguenti esperienze ricordate dal Lambling. Dei cani furono precedentemente tenuti a digiuno per un certo tempo (tre settimane), ed alimentati poi, con un determinato grasso (olio di lino, olio di montone). Sacrificati questi cani, si ritrovavano nei tessuti riserve di grasso, che riproducevano perfettamente i caratteri del particolare grasso somministrato. Rimane dunque di difficile spiegazione il fatto che i grassi, già scissi ed assorbiti, si ricompongono negli stessi tessuti riacquistando proprio quella struttura con la quale furono assunti nell'alimentazione e che, come tali, vengono immagazzinati e permangono indifferentemente a lungo nell'organismo. Ma questa passività dell'organismo riguarda, ben s'intende, solo i grassi che vengono depositati come materiale di riserva; invece perchè essi giungano nei tessuti e divengano costituenti del protoplasma e partecipi della vita cellulare, debbono subire tutte quelle modificazioni, che valgono a far perdere loro ogni carattere di eterogeneità (Abderhalden e Brahm). E non solo ogni specie ma ogni tessuto richiede i suoi

grassi con caratteri fissi e ben determinabili, e tali se li allestisce attingendo alle inerti riserve dei grassi neutri.

Varie ipotesi si affacciano intorno al movimento dei grassi dalla superficie di assorbimento ai luoghi di deposito, e da questi al sangue ed ai tessuti, per la loro combustione e per la loro penetrazione nella cellula sino a far parte della materia vivente. Tali ipotesi si fondano su osservazioni recenti di non lieve importanza, le quali però non permettono ancora di riscontrare con certezza il succedersi delle varie fasi del complesso metabolismo dei grassi. Ad ogni modo oggi si ritiene che, perchè i grassi possano rendersi atti ad attraversare le pareti vasali e le membrane cellulari, debbono sempre subire un processo di scissione. Questa verrebbe operata da una lipasi analoga a quella che è secreta col succo pancreatico e che si ritrova anche nelle stazioni di accumulo nel sangue e negli stessi tessuti (Lambling). I grassi neutri dunque prima di essere riversati dalle stazioni di accumulo nel circolo, debbono essere scissi in acidi grassi ed in glicerina. D'altra parte i grassi dal momento della loro penetrazione nel circolo, e durante tutto il tempo che vi permangono, per essere innocui, debbono essere riportati allo stato di grassi neutri. Infine perchè questi oltrepassino la parete vasale e giungano nei tessuti ad intimo contatto con le cellule, debbono subire un novello processo di scissione.

Già dunque si vede da quanto ho finora riferito, come alle moderne indagini si riveli laborioso e complesso quel metabolismo dei grassi, che per il passato era parso così semplice e piano. Inoltre sono stati posti in rilievo da ultime osservazioni altri fatti finora ignoti, e per i quali si modificano alcune delle principali vedute intorno a questo capitolo del ricambio.

È stato detto che dei grassi ricostruiti nella stessa parete dell'intestino, la massima parte viene immessa nei chiliferi, mentre solo una quantità addirittura trascurabile giungerebbe per le vie venose alla porta. I grassi pertanto attraverserebbero i gangli mesenterici senza subirvi alcuna modificazione, e passerebbero tutti, o quasi tutti, nel dotto linfatico per immettersi nel circolo venoso. Riversatisi infine per la cava superiore nel cuore destro, i grassi sarebbero di qui avviati al polmone (Roger). Il polmone, dunque, sarebbe secondo l'espressione di Roger, « il primo organo che i grassi incontrano, posto sul loro cammino come lo è il fegato per le sostanze proteiche ».

Partendo da questa constatazione lo stesso Roger e L. Binet hanno voluto, fra l'altro, saggiare la capacità fissatrice per i grassi (lipopessica) del polmone; ed avrebbero visto che il sangue, attraversando il polmone, perderebbe il 10 % del grasso che contiene. Attraversando dunque il polmone, i grassi sarebbero da quest'organo fissati solo per una decima parte, mentre per il resto, e cioè più che per 9/10, finirebbero con lo sfociare nella circolazione arteriosa giungendo al fegato per la vena porta. Se dunque si è parlato di una « esclusione » del fegato e si è stabilito, sedotti dalla immaginativa, un avventato parallelo tra la funzione lipopessica del polmone e quelle glicopessica e proteicopessica del fegato, noi vediamo che alla fine i grassi sono destinati per la massima parte al fegato, proprio come gl'idrocarbonati

e gli amino-acidi. Resta invece oscuro il perchè a traverso il circolo linfatico ed il polmone i grassi debbano cercare la via più lunga per arrivare al fegato. Ma anche durante il periodo digestivo, come è stato visto dal D'Errico, una quantità considerevole di grassi passa direttamente nel sistema portale, ed accumuli niente affatto trascurabili se ne notano nel fegato subito dopo dei pasti ricchi di sostanze grasse. Nè tutti i grassi scissi nell'intestino si ricompongono «in loco» in grassi neutri; si sa invece che passano nel sistema venoso portale anche saponi, e che questi vengono nel fegato scissi con liberazione di acidi grassi, i quali, combinandosi alla glicerina, danno luogo alla produzione di grassi neutri.

Dopo l'assunzione di pasti ricchi di grassi si nota nel sangue un aumento, oltrechè di grassi neutri (*lipemia digestiva*), anche di lipoidi (*fosfatidi e colesterina*) (Reicher-Terroine). Potrebbe darsi dunque che non tutti i fosfati fossero nell'intestino attaccati e scissi, ma che una parte ne venisse assorbita ed immessa come tale nel circolo, dove sarebbe, in modo particolare, fissata dai leucociti.

Si pensa però che i globuli bianchi sottraggano del grasso neutro al plasma e lo trasformino in lecitina (Hopkins). Infatti anche dopo pasti di soli grassi neutri si nota nel sangue un aumento di fosfatidi e di colesterina. Tale fatto può spiegarsi ammettendo che parte dei grassi neutri subisca già nel sangue un nuovo processo di scissione; tale azione lipodieretica sarebbe esercitata dai globuli rossi, e vi collaborerebbero strettamente, secondo il Roger, anche i polmoni. Gli acidi grassi che pertanto verrebbero a liberarsi, sarebbero, previa desaturazione, inclusi nelle molecole dei fosfatidi e degli altri «lipoidi». A me sembra però che, almeno in parte, la desaturazione e la combinazione con le basi fosforate possa compiersi a spese di acidi grassi, i quali assorbiti in tale stato dall'intestino, siano sfuggiti alla resintesi e siano penetrati liberi in circolo. Si ritiene, comunque, che il fosforo rappresenti la parte di catalizzatore nella molecola dei fosfatidi, e che questi ultimi siano infine la forma più conveniente alla combustione dei grassi.

Come la *sintesi,* così pure la *dieresi* dei grassi si compie, in gradi molto diversi, oltre che nel sangue, in ogni organo ed in ogni tessuto. I grassi vengono, infatti, direttamente scissi e consumati dai tessuti, che se ne valgono secondo i loro particolari bisogni; mentre vi sono alcuni organi che partecipano più attivamente alla dieresi, non tanto per proprio conto, ossia non per attingerne i materiali necessari alla loro vita, ma per svolgere invece un'altra funzione di elaboratori e di distributori dei grassi a vantaggio di tutto l'organismo.

Questi organi sono quegli stessi che già abbiamo visti dotati di attivo potere lipopessico: essi, come sono capaci di ricostruire e fissare i grassi neutri, accumulando riserve preziose di materiale nutritivo, così di fronte al bisogno, sanno mobilitare i grassi accumulati; li scindono, li saponificano, li riversano in circolo avviandoli ai tessuti, perchè se ne alimentino. Queste correlazioni fra gli organi che presiedono al ricambio dei grassi da una parte e tutti i tessuti in genere dall'altra, sono regolate in maniera perfetta da un

meccanismo ancora oscuro che garantisce una provvidenziale utilizzazione ed una saggia distribuzione delle riserve di grasso. A questo proposito credo che sarebbe degno del più alto interesse ricercare fin dove giunga l'azione regolatrice delle influenze neuro-ormoniche, che sono ormai da tutti invocate; e come esse ora eccitino gli stessi tessuti alla sintesi ed alla fissazione dei grassi, ora vi ridestino l'attività di lipodieretica.

Meritano di essere ricordate a questo proposito le ricerche condotte da Atzeni-Tedesco intorno all'azione lipodieretica esercitata dalle ghiandole endocrine *in vitro*. La lipodieresi risultò a quest'Autore prevalente negli organi endocrini simpaticotonici, allo stesso modo come già l'azione *catalasica* era apparsa al Galdi più spiccata in quelle ghiandole endocrine che sono le eccitatrici di ogni processo di combustione.

Comunque, tali influenze ormoniche si esercitano in particolar modo su alcuni tessuti, i quali hanno quasi accentrate in sè queste funzioni che per essi son divenute quasi specifiche. Se dunque il sistema endocrino vegetativo influisce sul ricambio dei grassi, sono i tessuti quelli che veramente operano tale ricambio. E perciò anche dallo studio diligente dell'attività lipopessica e lipodieretica di questi tessuti, come ad es. dei gangli mesenterici, del fegato, dei polmoni, del connettivo, molta luce si potrà trarre sul ricambio dei grassi.

II. — Ricerche.

Partendo dal fatto che non è ancora ben dimostrato il destino dei grassi una volta assorbiti dalla parete intestinale, mi son proposto di studiare la parte che nel ricambio dei grassi prendono le ghiandole mesenteriche allo scopo di contribuire alla conoscenza del metabolismo. Abbiamo già visto di fatti che le sostanze grasse assorbite si avviano in quantità assai rilevante per le vie linfatiche; su questo cammino esse incontrano ben presto i gangli mesenterici, che vi sono dislocati numerosi ed appariscenti. È nota l'alta funzione di difesa contro ogni invasione di germi, a cui queste formazioni anatomiche sono deputate; ma non si può fare a meno di chiedersi se esse, che durante l'assorbimento appaiono turgide e ricche di chilo lattescente, siano proprio delle indifferenti stazioni di passaggio. A ciò si opporrebbe già per se stessa l'osservazione del Roger che i gangli mesenterici hanno un altissimo potere lipodieretico.

In base a queste considerazioni ho studiato il metabolismo dei grassi nelle ghiandole mesenteriche in una serie di cani sacrificati nel periodo della digestione. Ho ricercato le sostanze grasse con i procedimenti chimici (essicazione, estrazione eterea al Soxhlet dei grassi totali, ed infine determinazione secondo il metodo di Kumagawa-Suto dei grassi neutri, degli acidi grassi liberi, dei saponi). Nello stesso tempo ho seguito il comportamento dei grassi con ricerche istologiche su sezioni degli stessi gangli, trattate con gli opportuni metodi di colorazione (Sudan III-Ciaccio). In terzo luogo ho istituito gli opportuni raffronti con le sostanze grasse che si riesce a dimostrare in altri gangli linfatici, i quali non abbiano rapporto diretto con le vie

di assorbimento intestinali (gangli sottomascellari). Da ultimo ho determinato anche i grassi esistenti nelle ghiandole mesenteriche durante il digiuno allo scopo di poter constatare così se i grassi giunti vi permangono almeno in parte e se vi subiscono delle modificazioni. Nelle tabelle che seguono sono riportati i dati forniti dal dosaggio dei grassi:

TABELLA I.

1° cane. — Aveva ingerito circa 80 gr. di burro e scarsissima quantità di pane: venne sacrificato due ore dopo l'assunzione del cibo:

Residuo secco	23,20 %
Estratto etereo	10,21 %
Grassi neutri	6,98 %
Acidi grassi	3,14 %
Insaponificabili	0.19 %
Saponi	2,75 %

TABELLA II.

2° cane. — Fu sacrificato dopo due ore dall'ingestione del pasto grasso:

Residuo secco	26,28 %
Estratto etereo	11,05 %
Grassi neutri	6.40 %
Grassi acidi	3,02 %
Insaponificabili	0,13 %
Saponi	3,80 %

TABELLA III.

3° cane. Fu sacrificato dopo poco più di tre ore dall'ingestione del pasto grasso:

Residuo secco	30,81 %
Estratto etereo	15,02 %
Grassi neutri	10,30 %
Grassi acidi	4,38 %
Insaponificabili	0,24 %
Saponi	4,51 %

TABELLA IV.

4° cane. Fu sacrificato dopo circa tre ore dalla ingestione del pasto grasso:

Residuo secco	23,88 %
Estratto etereo	10,61 %
Grassi neutri	7,90 %
Grassi acidi	2,73 %
Insaponificabili	0,30 %
Saponi	3,07 %

Mi è parso necessario istituire dei rapporti tra i grassi che si incontrano nelle g. m. in questa prima fase digestiva e dell'assorbimento, e quelli che normalmente si ritrovano in fase di riposo digestivo, ad una certa distanza di tempo dall'ultimo pasto. Ho sacrificato perciò un cane a digiuno da dodici ore, dopo un pasto comune; la estrazione e il dosaggio dei grassi mi diedero i risultati che riporto nella seguente tabella:

TABELLA V.

5° *cane*. — Digiuno da dodici ore (gangli mesenterici):

Residuo secco	19,06 %
Estratto etereo	9,38 %
Grassi neutri	6,25 %
Grassi acidi	1,25 %
Insaponificabili	1,88 %
Saponi	1,90 %

Dallo stesso cane ho anche prelevato dei gangli sotto mascellari, nei quali ho determinato, col solito metodo, i grassi esistenti. (Tab. VI):

TABELLA VI.

5° *cane*. — Digiuno da 12 ore (gangli sottomascellari):

Residuo secco	20,24 %
Estratto etereo	3,42 %
Grassi neutri	2,80 %
Grassi acidi	0,97 %
Insaponificabili	0,65 %
Saponi	0,99 %

Da un primo sguardo alle sopra riportate tabelle si constata come nelle ghiandole mesenteriche, in un periodo in cui non si compie alcun assorbimento di grasso, già si riscontra un considerevole accumulo di grasso, il quale è sicuramente intracapsulare. Ho avuto infatti sempre cura di sceverare diligentemente la glandola vera e propria da quell'atmosfera di cellulare lasso-adiposo che l'avvolge, ed ho sempre denudata la capsula.

Mentre in un ganglio sottomascellare l'estratto etereo era appena il 3.42 % del peso totale, nei gangli mesenterici dello stesso cane, a digiuno, i grassi, considerati complessivamente, raggiungevano il 9.30 %. Il contenuto in grassi nelle g. m. tendeva poi ad aumentare nel periodo dell'assorbimento: due ore dopo l'ingestione del pasto grasso già se ne notava un aumento per quanto non ancora considerevole, alla terza ora però tale aumento si rendeva più netto; l'estratto etereo rappresentava infatti nelle g. m. del III cane il 15.02 % del peso totale. La differenza dunque fra il contenuto in grassi dei gangli mesenterici nel periodo del riposo digestivo e il contenuto nel primo periodo dell'assorbimento è meno notevole di quanto si sarebbe atteso a tutta prima. Ma altre considerazioni sono da farsi quando si prendono in esame i valori che nelle varie determinazioni si avevano per le differenti specie di grassi ricercate: grassi neutri, acidi grassi, insaponificabili e saponi. Durante questa prima fase dell'assorbimento i grassi neutri si incontravano, è vero, in quantità assolutamente maggiore rispetto agli altri grassi; ma gli acidi e i saponi si ritrovavano anche in proporzioni considerevoli. Nel digiuno, invece, i grassi acidi ed i saponi apparivano ridotti a proporzioni molto minori, i grassi neutri erano diminuiti, ma relativamente di poco.

Nella tabella VII sono riportati i valori ottenuti nell'estrazione da gangli mesenterici dopo 5 ore dalla ingestione del grasso:

TABELLA VII.

6° cane. — Sacrificato dopo 5 ore dalla ingestione del pasto grasso:

Residuo secco	24,25 %
Estratto etereo	16,64 %
Grassi neutri	10,34 %
Grassi acidi	4,94 %
Insaponificabili	0,76 %
Saponi	5,31 %

Si notava nella 5ª ora notevolmente aumentato l'estratto etereo e si osservava come l'assorbimento dei grassi raggiungesse in questa fase la massima intensità. Vedremo infatti come in periodo più inoltrato già la quantità dei grassi abbia dimostrato una tendenza a diminuire lentamente e propressivamente. Le varie specie di grassi ed i saponi alla quinta ora si mantenevano rispetto alla quantità totale nelle proporzioni già riscontrate nelle fasi precedenti. Gli acidi grassi ed i saponi raggiungevano rispettivamente il 4.94 % ed il 5.91 %, del peso totale dei gangli.

All'ottava ora dopo l'ingestione del pasto grasso (v. Tab. VIII) l'estratto etereo non arrivava che al 9.15 %; ciò che dimostra da parte dei grassi, una sensibile tendenza a diminuire. Ed è degno di rilievo il fatto che a questo punto già i grassi acidi ed i saponi erano sensibilmente decresciuti in rapporto ai grassi neutri.

TABELLA VIII.

7° cane. — Sacrificato dopo 8 ore dall'ingestione del pasto grasso:

Residuo secco	35,16 %
Estratto etereo	9,15 %
Grassi neutri	6,10 %
Grassi acidi	2,07 %
Insaponificabili	0,93 %
Saponi	3,15 %

I fatti già notati nell'esame delle ricerche sul cane sacrificato all'ottava ora si rendevano più manifesti in un periodo di tempo ancora più lontano dall'assunzione dei grassi (ved. tab. IX).

TABELLA IX.

8° cane. — Sacrificato dopo 12 ore dall'ingestione del pasto grasso:

Residuo secco	31,52 %
Estratto etereo	7,25 %
Grassi neutri	4,83 %
Grassi acidi	1,98 %
Insaponificabili	0,50 %
Saponi	2,13 %

In questi ultimi gangli la quantità totale dei grassi era ancora diminuita, superando però, quantunque di poco, il valore dei grassi nei gangli del cane sacrificati in condizioni indifferenti. I grassi acidi ed i saponi erano ancora diminuiti ed in proporzione, molto più che non i grassi neutri, i quali ultimi erano in questa fase in predominio molto più netto che nelle precedenti fasi meno lontano dall'ingestione del grasso.

Reperto istologico.

Ad osservazioni certamente di non minore importanza sono giunto mercè le ricerche istologiche praticate con gli opportuni metodi già innanzi riferiti, i quali mi hanno permesso di seguire la condotta dei grassi nei gangli mesenterici degli stessi cani presi in esame. Nei cani (1°, 2°, 3°, 4°) sacrificati fra la seconda e la terza ora il reperto fu presso che uniforme. Notavasi all'ilo un accumulo di grassi molto abbondante intorno ai vasi. Si constatava come nel parenchima glandulare la distribuzione della sostanza grassa era tutt'altro che uniforme. Mentre la midollare era ricca di grasso, la corticale non ne conteneva quasi affatto; solo rari ed esigui depositi se ne vedevano alla periferia dei follicoli. Il grasso era diffuso nei seni e, molto meno, nei cordoni: particolarmente più abbondante trovavasi nelle zone della midollare più vicino all'ilo della ghiandola. (Vedi Tavola, fig. 1). In quantità discreta si ritrovavano in questi stessi gangli i *lipoidi* o, per dire con maggiore precisione, le sostanze dimostrabili col noto metodo di Ciaccio.

I *lipoidi* apparivano distribuiti a preferenza nel sistema dei cordoni; erano scarsi ma in proporzione anch'essi aumentati, e non conservavano la disposizione notata nella fase precedente. Apparivano infatti, in proporzione, meno abbondanti in corrispondenza dei cordoni o dei follicoli: se ne riscontrava però ancora qualche accumulo nella parte centrale dei follicoli.

Nel 7° e 8° cane, sacrificati rispettivamente dopo l'ottava e dodicesima ora, si notavano ben più vistosi e frequenti i depositi di grassi neutri intorno ai vasi sanguigni. I grassi neutri erano diminuiti, ma, relativamente di ben poco; non se ne ritrovavano quasi affatto nei seni, ed una parte di essi aveva migrato verso la corticale, dove i follicoli apparivano più ricchi di grasso che nella fase precedente. (Vedi Tavola, fig. 3). I *lipoidi* invece erano di molto diminuiti: si ritrovavano nei cordoni e meno nei follicoli; mancavano del tutto nei seni. (Vedi Tavola, fig. 2).

Avendo compiuto questa prima serie di osservazioni, ho voluto ricercare quale sia nel digiuno, più o meno prolungato, il destino dei grassi accumulatisi nelle ghiandole mesenteriche.

Tabella X.

9° cane. — Sacrificato a 24 h di distanza da un pasto comune:

Residuo secco	22,07 %
Estratto etereo	6,53 %
Grassi neutri	4,98 %
Grassi acidi	1,04 %
Insaponificabili	0,51 %
Saponi	1.59 %

TABELLA XI.

10° cane. — Sacrificato a 48 h di distanza da un pasto comune:

Residuo secco	21,81 %
Estratto etereo	6,36 %
Grassi neutri	4,02 %
Acidi Grassi	1,97 %
Insaponificabili	0,37 %
Saponi	1,82 %

In questi due cani (9 e 10) sacrificati in un primo periodo di digiuno protratto per 24 h e per 48 h, si notava come, pur in tali condizioni, persisteva un forte tasso percentuale di grassi nei gangli mesenterici. Infatti l'estratto etereo totale, che ad otto ore di distanza dall'ingestione di un pasto ricco di grasso avevamo visto giungere al 9.15 %, oscillava intorno al 6 % in questi ultimi due cani sacrificati dopo un digiuno severo succeduto ad un pasto non grasso. In proporzione i saponi ed i lipoidi erano diminuiti molto meno dei grassi neutri.

TABELLA XII.

11° cane.

Residuo secco	38,05 %
Estratto etereo	3,71 %
Grassi neutri	2,28 %
Grassi acidi	0,82 %
Insaponificabili	0,61 %
Saponi	0,95 %

12° cane. — Sacrificato dopo 15 giorni di digiuno:

Residuo secco	25,07 %
Estratto etereo	4,07 %
Grassi neutri	2,80 %
Grassi acidi	0,75 %
Insaponificabili	0,52 %
Saponi	0,86 %

Negli ultimi due cani (XI e XII. Tab. XII), infine il valore percentuale dei grassi nei gangli mesenterici era ridotto ad una media del 4 %. Vi si ritrovava dunque ancora un considerevole deposito di grasso, e fra questi i « lipoidi », rispetto al peso totale dell'estratto etereo, raggiungevano delle proporzioni che si debbono dire elevate.

All'esame istologico dei gangli prelevati in periodo di digiuno si sono osservati fatti che meritano di essere riferiti. Nel 10° cane sacrificato dopo 48 h di digiuno, i grassi scarsi, vedevansi distribuiti egualmente nei cordoni dov'erano in prevalenza i grassi neutri, e nei seni dove, invece, erano più frequenti i piccoli accumuli di « lipoidi ». Un reperto molto simile a questo cra descritto si ebbe anche nei gangli del 9° cane. Nei cani 11° e 12°, sacrificati dopo 15 giorni di digiuno, la quantità dei grassi fu naturalmente molto scarsa.

Si ritrovò esiguo deposito di grassi in corrispondenza della capsula, nei

seni e nei cordoni rari accumuli di grassi neutri e di lipoidi, i quali ultimi apparvero relativamente più frequenti in corrispondenza dei seni. Al paragone notavasi meno scarso il grasso in corrispondenza dei follicoli, i quali presentavano accumuli di grasso neutro, ed anche di «lipoidi», per quanto in copia molto minore prevalentemente al centro piuttosto che alla periferia come nei gangli precedentemente osservati. Si osservava, infine, accumulo di grasso (lipoidi) in prossimità dei vasi sanguigni.

III. — Considerazioni.

Numerose, ed a mio parere degne di grande interesse, sono le considerazioni, alle quali si prestano i risultati forniti dalle ricerche praticate.

Abbiamo potuto, intanto, constatare come venga in certo modo ad essere smentita l'affermazione categorica che i grassi, scissi ed assorbiti, siano subito sottoposti tutti ad un processo di resintesi nello stesso spessore delle pareti intestinali.

Si sono in verità costantemente ritrovati prevalenti nelle ghiandole mesenteriche i grassi neutri nel periodo dell'assorbimento; ma in questo stesso periodo si sono visti aumentare anche i grassi acidi ed i saponi. Ciò vuol dire che all'immediata resintesi sfugge una parte per quanto non molto considerevole, dei grassi assorbiti; ed è probabile che un controllo più severo sia esercitato dai tessuti per i grassi i quali, non appena assorbiti, sono direttamente immessi nel circolo portale, e quindi avviati al fegato. Infatti è nel circolo sanguigno che specialmente i saponi dovrebbero temersi per le loro proprietà emolitiche. Si sa d'altra parte, che dopo un pasto grasso aumenta nel sangue il tasso percentuale non solo dei grassi neutri, ma anche dei fosfatidi e degli acidi grassi (Bloor). Si ritiene perciò che perfino nel sangue si compiano attivamente i processi di resintesi; mentre si è visto in questi ultimi tempi che anche il fegato svolge una proficua attività ricostruttrice dei grassi neutri. Infine che questi cosiddetti processi di resintesi non possano e non debbano in modo esclusivo localizzarsi all'intestino, lo si deve necessariamente riconoscere se si pensa, secondo l'odierna opinione dei biologi, che i grassi neutri per attraversare le pareti vasali e penetrare in circolo debbono essere scissi. Si allarga agli occhi nostri il teatro della prima elaborazione dei grassi assorbiti; e già si vedono partecipare ad essa altri organi vicini e lontani alla superficie di assorbimento, quali, ad esempio, i gangli mesenterici ed il fegato, e vi si vede partecipare anche il sangue che non può e non deve ritenersi affatto come un veicolo inerte nella fisiologia del ricambio. Si peccherebbe di logica, se a questo proposito, si volesse da osservazioni particolari trarre leggi troppo generali; ma è necessario riconoscere come la natura rifugga da ogni eccessivo schematismo di specializzazioni funzionali, pur perseguendo, secondo la legge della divisione del lavoro, il maggiore affinamento delle funzioni stesse in organi e gruppi cellulari più opportunamente specializzati. Gli organi infatti si evolvono, e le funzioni si perfezionano, ma si conservano anche certe preziose possibilità di compensi equilibratori, intervenendo ad uno stesso lavoro organi e tessuti disparati, i quali però deb-

bono obbedire concordi alle influenze regolatrici ed unificatrici del sistema neuro-endocrino.

Subito dopo la superficie di assorbimento intestinale è posta dunque una barriera che si oppone alla irruzione nel circolo di sostanze, le quali, in eccesso anche lieve, sarebbero di grave pregiudizio; ma abbiamo pur visto come queste sostanze possono in piccole quantità oltrepassare impunemente tale barriera e prendere la via linfatica. In tutto ciò è lecito anche intravedere una saggia economia di lavoro, per cui, essendovi bisogno di un immediato consumo di grassi nel circolo — come del resto ne è sempre il caso — essi non vengano sottoposti a resintesi con un inutile dispendio di energie, ma siano messi in circolo e consumati.

Seguendo nei preparati istologici dei vari gangli il destino delle sostanze grasse giunte alle ghiandole mesenteriche, si notava che queste sostanze erano in un primo periodo abbondanti nei seni, più scarsi nei cordoni; mentre la corticale ne era quasi sprovvista.

Dall'ilo, dunque, dove se ne riscontravano accumuli notevoli i grassi si diffondevano prima al sistema dei seni invadendo la midollare; solo più tardi, ed in molto minore quantità, penetravano nei cordoni e raggiungevano i follicoli, alla periferia dei quali, di solito se ne notava qualche piccolo accumulo. I grassi dunque, giunti alle ghiandole mesenteriche, non mostravano di avere tutti un comune destino, non attraversavano cioè, solo i seni per essere immessi tutti nelle vie linfatiche defluenti dalle ghiandole. Mentre così succedeva per una buona parte di essi, un'altra parte non certo trascurabile era ritenuta dai gangli medesimi, i quali dunque possono considerarsi anche come una *stazione di arresto*. Infatti alla dodicesima ora dopo il pasto i grassi ancora apparivano in aumento rispetto alla quantità ritrovata in condizioni di riposo digestivo.

Abbiamo inoltre già visto come nello stesso cane a digiuno l'estratto etereo di un ganglio linfatico sottomascellare rappresentasse solo il 3.42 % del peso totale, mentre quello di un ganglio mesenterico raggiungeva il 9.38 %. Ciò vuol dire dunque che, mentre una parte dei grassi vi subisce un arresto solo per alcune ore, un'altra parte vi è trattenuta in definitiva per costituire un accumulo, che non si ritrova in altri gangli linfatici appartenenti a stazioni gangliari senza rapporti diretti con la superficie di assorbimento, intestinale. Si può dunque affermare che le g. m. rappresentano come il fegato, e come i polmoni secondo gli Autori Francesi sopra citati, delle *stazioni di accumulo* di grassi.

A questo punto sorge fondato il sospetto che la distribuzione particolare di questi depositi grassi possa corrispondere a particolari attività funzionali dei tessuti e degli oragni, nei quali il grasso va a deporsi. Abbiamo intanto visto che il grasso rimasto nelle ghiandole tendeva a passare dai seni ai cordoni, come dalla midollare alla corticale, penetrando nei follicoli. Si è pure notato che nel primo periodo d'assorbimento apparivano ai dosaggi chimici, aumentati in proporzione, i grassi acidi ed i saponi. Alla osservazione istologica tale reperto trovava corrispondenza in un aumento di quei « lipoidi »

che sono colorabili col metodo di Ciaccio; i «lipoidi» infatti si ritrovavano, già in questo periodo, più abbondanti nei cordoni. È molto probabile che l'aumento di questi corpi fosse dovuto ad una particolare attività sintetica del tessuto glandolare, per cui gli acidi grassi liberi verrebbero convenientemente modificati e combinati a basi fosforate (fosfatidi). Tale attività del resto come abbiamo ricordato, è stata già attribuita al sangue ed agli altri tessuti in genere. In fasi successive diminuiva poi al dosaggio chimico il tasso percentuale dei saponi e degli acidi grassi, aumentava sempre progressivamente, invece, quello dei grassi neutri. Questi ultimi erano più scarsi nei seni e tendevano a penetrare nei cordoni e nei follicoli. Tale reperto si deve evidentemente attribuire ad una vera e propria *attività ricostruttrice* della molecola dei grassi neutri, svolta dal parenchima glandolare.

Non vi è più dubbio dopo quanto si è visto, che i g. m. oltre ad essere una stazione di passaggio, di smistamento e di accumulo dei grassi assorbiti, siano anche il teatro di complesse ed attive elaborazioni, che si compiono a spese di questi.

I *lipoidi* all'esame istologico non apparivano diminuiti, ma tendevano anch'essi a penetrare nella corticale, dove erano numerosi i loro accumuli nei follicoli, di cui occupavano anche le parti più centrali; nei cordoni invece, i lipoidi erano più scarsi. E poichè si notava il graduale migrare dei lipoidi verso i cordoni e i follicoli, ed il prodursi in questi di accumuli di grassi neutri, a mano a mano che i grassi acidi vi diminuivano, è da pensare che siano proprio i cordoni ed i follicoli la sede prediletta della liposintesi nei gangli mesenterici.

Si comprende come sia difficile il pronunziarsi intorno all'origine ed al destino dei cosidetti *lipoidi* riscontrabili in questo periodo nelle ghiandole mesenteriche. È possibile che siano stati gli stessi lipoidi già in una fase precedente più abbondanti nei cordoni, e che avrebbero per conseguenza teso ad accantonarsi nella corticale e nei follicoli, dove avrebbero poi subito ulteriori processi di elaborazione. Infatti, se pensiamo che proprio i fosfatidî rappresentano, secondo le moderne vedute, lo stato più adatto alla combustione dei grassi, può darsi che questi lipoidi, rappresentati appunto per la massima parte da fosfatidî, vadano incontro a combustione nello stesso parenchima della corticale. Si delinea così l'*azione lipodierctica* delle ghiandole mesenteriche, la quale però si spingerebbe fino alla combustione dei lipoidi, il che mi sembra un processo molto importante. Dell'azione lipodieretica. infatti, delle g. m., come del resto di altri organi, si è già da tempo parlato; ed in realtà è necessario che si compiano attivissimi processi di dieresi, come abbiamo già più volte ricordato, perchè i grassi neutri siano resi mobilitabili.

In base alle nostre osservazioni, c'è da pensare (per quanto ciò non sia ancora confortato da dirette dimostrazioni) che una parte dei grassi in genere, oltre che dei lipoidi pervenuti come tali dalla superficie di assorbimento, possa subire nelle g. m. processi di totale disintegrazione fino alla combustione. E per vero i lipoidi, che in fasi lontane dal periodo di assorbimento si notano nei follicoli specialmente e nei cordoni, non sono affatto diminuiti ri-

spetto a quelli che si riscontrano nelle fasi precedenti. Ciò si può spiegare ammettendo che si formino continuamente lipoidi a spese dei grassi neutri accumulati con lo scopo sempre di fornire materiali adatti alla combustione.

Tutti i fatti sinora osservati e le deduzioni tratte ci convincono pienamente della viva parte che le ghiandole mesenteriche prendono al metabolismo dei grassi. Esse pertanto assurgono alla dignità di organi accumulatori dei grassi, li sottopongono, per così dire, ad una cernita opportuna, li arrestano, li modificano in senso vario, e parte li trattengono per farne riserve, parte li avviano modificati nel circolo linfatico, parte, ancora, li bruciano esse stesse. Nè basta tutto ciò, perchè nelle sezioni istologiche abbiamo più volte potuto vedere accumuli talora anche considerevoli di grassi neutri e di lipoidi a varie ore di distanza dall'assunzione del pasto, disposti nel connettivo che involge i vasi sanguigni e nelle stesse pareti dei vasi. Ciò vuol dire che una parte dei grassi, per quanto piccola, viene dalla g. m. avviata direttamente nel circolo sanguigno. Ecco dunque un'altra via per la quale i grassi sfuggirebbero a quella specie di obbligo di itinerario, tracciato per essi con eccessivo schematismo da qualche Autore.

***

Altre considerazioni di una certa importanza vanno fatte a proposito delle prove praticate a digiuno. Il primo fatto è che a digiuno inoltrato di 24 e 48 h, i g. m. conservano tenacemente buona parte dei loro accumuli di grasso, i quali sono solo lentamente attaccati, certo in maniera non proporzionata al consumo generale che l'organismo compie a spese delle sue riserve grasse. Nel digiuno i grassi neutri che giacciono nelle varie stazioni di deposito, sono mobilizzati e riversati in circolo per sopperire ai bisogni dei tessuti, nei quali giunti, vengono di continuo bruciati. Tale dovrebbe essere anche il destino dei grassi che si ritrovano nei g. m. Invece il consumo dei grassi si compie in questi organi molto più lentamente. La ragione di ciò mi pare sia fornita da quanto si è visto nell'osservazione istologica in fasi molto più inoltrate di digiuno.

Nei gangli dei cani sacrificati dopo la 24ª e la 48ª ora i grassi neutri, già relativamente scarsi, apparivano a preferenza disposti nel sistema dei cordoni, mentre i « lipoidi », al paragone già aumentati, erano frequenti anche nei seni. Dopo 15 giorni di digiuno i « lipoidi » apparivano in proporzione aumentati ancora più nettamente, e si notavano frequenti accumuli di grassi neutri e di lipoidi nel centro dei follicoli: altri accumuli di grassi neutri e lipoidi si notavano anche in prossimità dei vasi sanguigni. Questi reperti, a dire il vero, non sono assolutamente univoci, e non si prestano perciò a delle conclusioni sicure; ma se ne può trarre ad ogni modo qualche logica deduzione. Buona parte dei grassi accumulati nelle ghiandole mesenteriche mostrano di subire, *in loco,* durante il digiuno, le varie modificazioni chimiche che preludono alla loro combustione, e sono infine bruciati, nel parenchima delle stesse ghiandole. Si spiega così l'aumento relativo dei lipoidi ed il loro

più rapido scomparire nei cordoni e nei follicoli, *i quali nelle ghiandole sarebbero appunto le parti più attivamente lipodieretiche*. Si fabbricherebbero dunque lipoidi a spese dei grassi neutri e si brucierebbero in minor grado, a secondo che il digiuno è più o meno protratto e severo.

Ciò non toglie che siano anche avviati dei grassi per le vie linfatiche, e perfino per le vie sanguigne (*accumuli perivasali*).

Al metabolismo, quindi, dei grassi che per il passato era parso così semplice e piano, limitato in gran parte nei confini del sistema linfatico e delle comuni stazioni di accumulo, partecipa l'intero organismo. Sangue, tessuti ed organi svariati vi prendono tutti parte attivissima, nè attendono per parteciparvi la fase in cui i grassi entrano a far parte integrale della sostanza cellulare, nè quella della loro definitiva combustione. Ma fin dal primo ingresso delle sostanze grasse nell'organismo, i tessuti che le accolgono, le modificano in vario modo, e talora con processi i quali possono parere disordinati e contraddittorii, poichè le dieresi e le sintesi si succedono ripetendosi quasi a circolo vizioso. In realtà solo per queste successive modificazioni i grassi vengono trattenuti ed accumulati, od avviati in altre stazioni, oppure resi capaci di pronte utilizzazioni. Questi molteplici processi interessano dunque i più diversi apparati ed organi e certo s'ingranano intimamente con i meccanismi più delicati del sistema endocrino-simpatico.

Non si può dire però che su queste fasi di ricambio intermedio e finale debbano regnare sovrane le sole influenze nervoso-vegetative, ed ormoniche. È probabile invece che, come in uno stesso organismo variano da tessuto a tessuto, da organo ad organo le capacità di fissare o di bruciare i grassi, di risparmiarli cioè o di consumarli, così pure in ogni individuo possono riconoscersi le ragioni del suo particolare bilancio metabolico dei grassi, oltre che nella cosidetta «formula endocrina» anche nelle speciali attitudini dei suoi varî tessuti. Le influenze neuro-ormoniche ora eccitatrici, ora moderatrici, avrebbero il compito di correggere gli eventuali errori di difetto o di eccesso.

CONCLUSIONI.

1) Le sostanze grasse non giungono alle ghiandole mesenteriche solo in qualità di grassi neutri, ma vi giungono anche come saponi e come acidi grassi.

2) Le ghiandole mesenteriche dimostrano una spiccata azione ricostruttrice delle grosse molecole dei grassi neutri a spese dei saponi, degli acidi grassi, dei fosfatidi e di altri lipoidi.

3) I grassi giunti nelle ghiandole sono in un primo periodo abbondanti nei seni, penetrano poi rapidamente e in notevole quantità nel sistema dei cordoni. Gli acidi grassi giunti nei cordoni pare diano luogo a composti che si colorano col metodo di Ciaccio per i lipoidi. Scarsissimi invece, sono i grassi, neutri ed acidi, che, raggiunti i follicoli, vi penetrano arrestandosi di regola nella parte più periferica di questi.

4) In una seconda fase prevalgono in modo assoluto i grassi neutri rispetto agli acidi, ai fosfatidi ed ai saponi. I grassi neutri hanno in questa fase abbandonato i seni e sono penetrati nei cordoni, raggiungendo anche in notevole quantità, i follicoli nei quali si spingono fino alla parte centrale.

5) In questo periodo si notano altresì depositi di grassi neutri intorno ai vasi sanguigni; il che fa pensare ad un graduale passaggio di questi grassi nel circolo sanguigno. Viene così ad essere smentita l'opinione, già del resto infirmata, che i grassi sogliano passare tutti per la cisterna del Pecquet nel dotto toracico.

6) Le glandole mesenteriche fungono pure da stazione di accumulo nell'economia dei grassi: si vede infatti come a 24 e a 48 ore di distanza dall'ultimo pasto ancora vi permangano forti quantità di dette sostanze.

7) Durante il digiuno a lungo protratto (7-15 giorni) si vedono le ghiandole mesenteriche conservare ancora parte dei grassi depositati, e si nota come vi si compia in parte la loro scissione, liberandosi gli acidi grassi ed aumentando, per quanto di poco, i saponi.

BIBLIOGRAFIA.

1. ACHARD C. *Troubles des Echanges nutritifs*, tome II, Masson, éd., Paris, 1926.
2. ATZENI-TEDESCO P. *Azione lipodieretica delle ghiandole endocrine*. La Clinica Medica, 1925, vol. LV, n. 1.
3. BLOOR W. R. *Studies on blood fat*. Journal Biol. Chem., vol. 23, nov. 1925, n. 1, pag. 317.
4. CHAUFFARD A., LAROCHE G. et GRIGAUT A. *Le cycle de la cholestérine dans l'organisme*. Annales de Médecine, 1920, tome VIII, n. 3.
5. D'ERRICO G. Archivio di Fisiologia, 1907, vol. IV, 513.
6. GALDI F. *La catalasi negli organi a secrezione interna*. Riforma Medica, anno XXXI, 1915, pag. 1099.
7. ID. *Per lo studio della catalasi negli organi endocrini*. Folia Medica, anno I, 1915, pag. 770.
8. KUMAGAWA und SUTO. *Ein neues Verfharen zur quantitativen Bestimmung des Fettes und der unverseifbaren Substanzen in tierisschen Matterial nebst der Kritik einiger gebraeuchlicher Methoden*. Bioch. Zeitsch., Bd. VIII, S. 212.
9. LAMBLING E. Precis de Biochimie, Masson, éditeur, Paris, 1921.
10. MAYER et SCHAEFER. *Recherches sur la teneur des tissus en lipoïdes*. Journ. de Physiol. et Pathol. Gen., 1913, pag. 510.
11. MUNCK Y. Ergebn. de Physiol., 1902, I, 322.
12. REICHER K. Verhandl. d. Cong. f. inn. Med., 1911, XXVII, 327.
13. ROGER H. *Les fonctions du poumon*. La Presse Médicale, 1912, vol. XX, 929.
14. ID. *Le Métabolisme des graises*. La Presse Médicale, 1922, vol. XXX, pag. 993.
15. ROGER et BINET. *Le métabolisme des graises*. La Presse Médicale, 1922, vol. XXX, pag. 276.
16. ROGER H., BINET L. et VERNE J. *La lipodiérese poumonaire*. Journ. de Phys. Path., 1923, XXI, 461.
17. RONDONI P. *Elementi di Biochimica*. Ed. U. T. E. T., Torino, 1925, XVI, 686.
18. ROSENFELD. Verhandl. d. Cong. f. inn. Med., 1897.
19. TERROINE E. F. Journal de Physiol. et de Pathol. Gen., 1914, XVI, 686.

Roma, 1928 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier — V. ASCOLI, dir. e resp.

FIG. 1. — *Grassi neutri* (Sudan III - Ematossilina). — Ganglio mesenterico di cane sacrificato alla terza ora dopo l'ingestione del pasto grasso (Cane IV). (Ingrandim. Obb. 6, Oc. 3, Koristka).

IG. 2. — *Lipoidi* (Met. di CIACCIO). — Ganglio mesenterico di cane sacrificato alla terza ora dopo l'ingestione del pasto grasso (Cane III). (Ingrandim. Obb. 6, Oc. 3, Koristka).

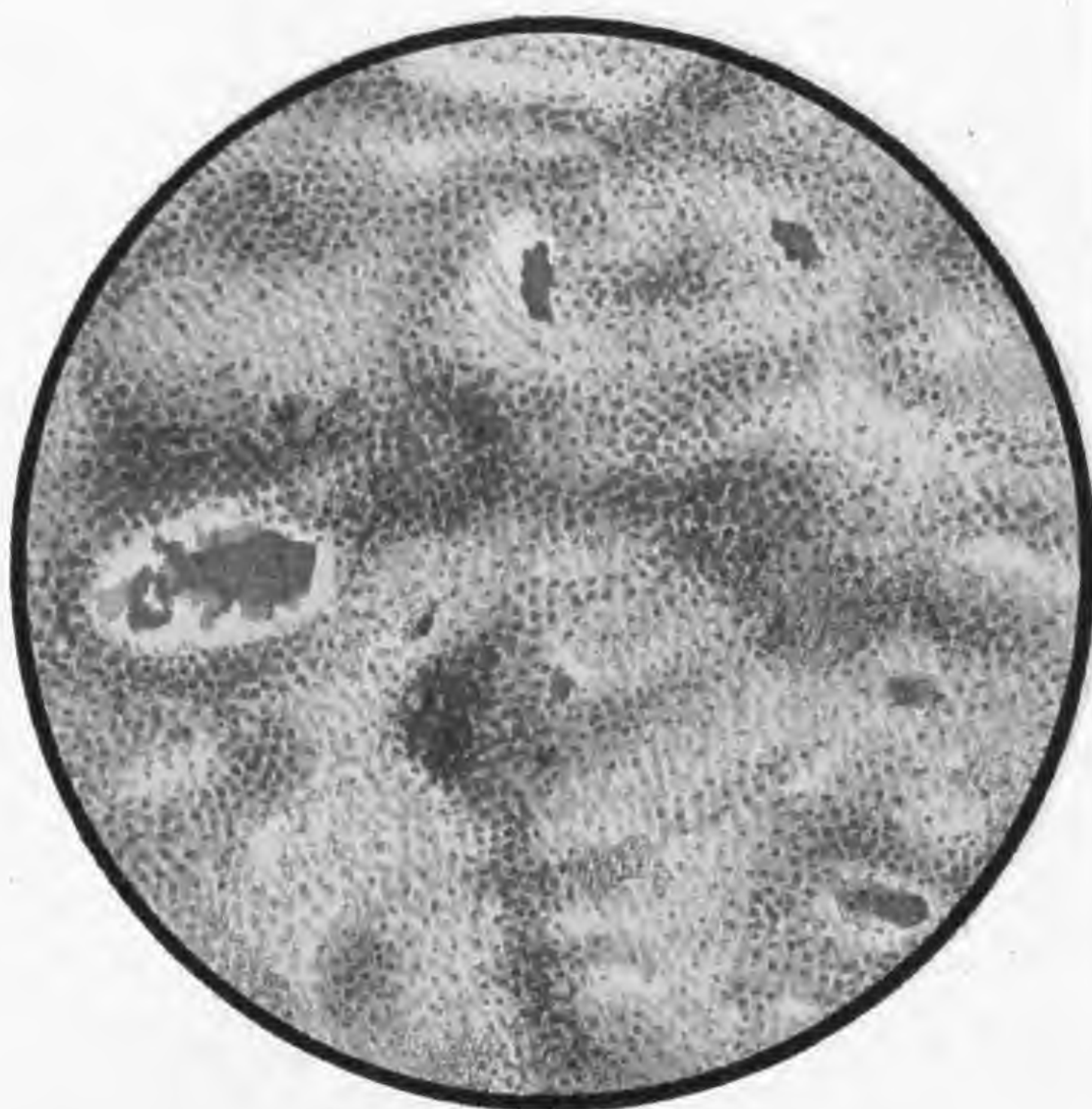



FIG. 3. — *Grassi neutri* (Sudan III - Ematossilina). — Ganglio mesenterico di cane sacrificato all'ottava ora dopo l'ingestione del pasto grasso. (Cane VIII). (Ingrandim. Obb. 6, Oc. 3, Koristka).

Anno XXXV Roma, 1° Marzo 1928 Vol. XXXV-M (fasc. 3)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua. (1)

Prof. Ettore Marchiafava.

È ricca la letteratura, dopo le pubblicazioni di Minkowski, Chauffard, Widal, Abrami, Waquez, Brulé, Banti, Micheli, ecc. di osservazioni e di ricerche intorno le anemie emolitiche, a decorso cronico, congenite, famigliari e acquisite, di regola con ittero, con tumore della milza, la cui precipua attività nella genesi della emolisi anemizzante, oltre dalle indagini cliniche ed anatomo patologiche, è dimostrata dalla guarigione dell'ittero e dell'anemia con la splenectomia (Banti, Micheli, Antonelli, Greppi, ecc. in Italia) (2).

Nella presente pubblicazione si tratta di due casi di anemia emolitica che devono essere distinti dai finora descritti:

Nel 1911 sul *Policlinico* da Nazari e da me fu pubblicato un contributo allo studio degli itteri emolitici fondato sulla osservazione di tre casi. Nel terzo caso si trattava di un uomo di nobile condizione, di 31 anni, di padre morto gottoso e diabetico, di madre sana, con tre fratelli sani, il quale, senza aver sofferto di malattie serie, sebbene di costituzione gracile, dopo un violento accesso di collera divenne itterico e l'ittero ha perdurato con alternative di miglioramenti e di peggioramenti fino alla morte, che avvenne nel 1909, cioè otto anni dopo la prima comparsa della colorazione itterica. Fin dall'inizio della malattia si manifestò uno stato anemico, che andò progressivamente aggravandosi: la cifra dei globuli rossi che al primo esame era di 3,200,000 nel 1903 discese a 1,170,000 e pochi giorni prima della morte a 900,000. Si notò sempre valore globulare inferiore all'unità, leucopenia con aumento dei mononucleati, anisocitosi, policromatosi, rari normoblasti, emazie granulose da 8 a 10 %. Le

(1) Sopra lo stesso argomento si fece già da me una comunicazione alla Reale Accademia Medica di Roma nella seduta ordinaria del 30 luglio 1927.

(2) Fiessinger e Brodin. *Les indications et les resultats de la splenectomie dans les Ictères hémolitiques, la maladie de Banti et la Purpura hemorragique chronique.* Congrès Français de Médecine, XIX° Session, 1927. Masson, Paris, 1927.

feci furono sempre colorate dalla bile. Nelle orine, con assenza di pigmenti biliari, si trovò sempre urobilina in quantità variabile; una sola volta, in seguito ad un raffreddamento durante una gita di notte in carrozza aperta, ebbe una vera emoglobinuria, che durò 24 ore.

L'esame microscopico del sedimento orinario in quantità variabile, sempre di *colore rugginoso cupo*, rivelò sempre in tutti gli esami fatti finchè l'infermo fu in vita, che quel sedimento risultava di *cilindri carichi di granuli e di zolle di pigmento ematico di colore ruggine, che aumentavano notabilmente di numero durante le crisi di aggravamento della itterizia. Talora furono trovati ciuffi di cristalli aghiformi di bilirubina e cristalli di ematoidina aderenti ai cilindri.*

Sebbene non avesse mai sofferto di coliche epatiche, nel 1906, trovandosi fuori d'Italia, dopo una crisi di aggravamento accompagnata da lieve febbre fu operato di colecistotomia, la quale permise di constatare *de visu* l'esistenza di una manifesta policolia pleiocromica. Dall'atto operativo residuò una fistola biliare, che rimase aperta per circa sei mesi, senza che il decorso della malattia ne fosse menomamente influenzato. L'infermo, nonostante l'anemia progressiva continuò a menare vita attiva, a viaggiare, ad occuparsi delle sue cose; soltanto negli ultimi mesi di vita passava gran parte del tempo in letto. La milza non è stata mai accessibile alla palpazione. Si ascoltarono sul cuore soffi anemici. Pochi giorni prima della morte, avvenuta in un attacco di bronchite grippale, la cifra dei globuli rossi discese, come si è detto, al disotto del milione.

All'autopsia (Nazari) si trovò il cuore ingrandito con degenerazione grassa degli strati sottoendocardiaci; il fegato di volume e di forma normali con la cistifellea ripiena di bile densa, di colore piceo, le vie biliari pervie, con degenerazione grassa, necrosi e intensa pigmentazione biliare del centro dei lobuli senza manifesta siderosi; la milza poco ingrandita, del peso di grammi 270 con la superficie di taglio di colore rosso vinoso omogeneo, con necrosi centrale di molti follicoli malpighiani, senza siderosi della polpa. *I reni molto aumentati di volume e di consistenza; il sinistro del peso di gr.* 430, *il destro di gr.* 425; *la superficie esterna è liscia; nella superficie di sezione la sostanza corticale, aumentata di spessore, ha un intensissimo colorito rosso mattone scuro, mentre la sostanza midollare ha un colorito grigiastro. L'esame microscopico dimostra una colorazione ocracea intensa della sostanza corticale, sulla quale si distinguono nettamente i glomeruli senza alcuna pigmentazione; i tuboli contorti presentano le cellule epiteliali gremite di granuli giallo-bruni e nel loro lume cellule e cilindri contenenti le stesse granulazioni pigmentarie simili in tutto a quelli trovati sempre nel sedimento durante la vita. La natura emosiderinica della estesa ed intensa pigmentazione renale è dimostrata dalla caratteristica reazione del ferro dei granuli e delle zolle di pigmento contenuti nelle cellule e nei cilindri. I tuboli contorti sono separati fra loro e i glomeruli sono circondati da un tessuto connettivo con sostanza jalina fondamentale, povera di cellule fusate, percorse da scarsi vasellini sanguigni, con deposito di pigmento emosiderinico.*

Il midollo delle ossa diafisario ed epifisario intensamente rosso, il cui esame microscopico dimostra i caratteri del midollo in attività emopoietica a tipo normoblastico, con abbondanti normoblasti, scarsissimi megacariociti, e assenza quasi completa di pigmentazione ematica.

In alcune glandole addominali si vide una lieve emosiderosi in corrispondenza dei setti connettivali e nei cordoni della sostanza midollare da ritenersi secondaria alla renale.

Dall'esame anatomo-patologico risultava adunque che i reni erano gli organi, che presentavano le maggiori alterazioni consistenti nella intensa pigmentazione emosiderinica dell'epitelio dei tuboli contorti e delle cellule e dei cilindri in quelli contenuti e nella nefrite interstiziale da doversi chiamare ipertrofica per l'aumento del volume dei reni a superficie liscia. Come si è detto i glomeruli erano liberi di pigmentazione nelle anse capillari e nell'epi-

telio delle capsule; onde si deve pensare, a giudicare dal solo criterio dell'emosiderosi, che la eliminazione della emoglobina avvenisse per la funzione dei soli epiteli renali.

In questo caso sembrò che si potesse escludere la genesi splenoemolitica per l'assenza del tumore della milza e di emosiderosi nella sua polpa e, secondo le nuove conoscenze, delle cellule del sistema reticolo-endoteliale, se pure non si volesse ammettere la origine dall'organo splenico di una sostanza emolitica, la cui azione si sarebbe svolta sopra i globuli rossi fuori dell'organo. Si deve per altro ritenere sempre che la emolisi, onde l'ittero pleiocromico e la urobilinuria e l'anemia avvenisse continua e lenta con crisi di maggiore distruzione e che in notabile quantità la emoglobina libera o contenuta nei frammenti dei globuli rossi disfatti, attratta dagli epiteli dei tuboli nella sezione secretiva, si trasformasse nel protoplasma epiteliale e fosse in gran parte eliminata, analogamente a ciò che fanno gli stessi epiteli renali verso le sostanze coloranti sperimentalmente iniettate nel circolo sanguigno.

Questo caso d'ittero emolitico con anemia grave secondaria, senza splenomegalia, con eliminazione perpetua per i reni della sostanza colorante del sangue nell'aspetto descritto, pubblicato or sono 17 anni, era, per quanto io sappia, rimasto isolato fino ad oggi, quando mi è capitata l'occasione di osservare un caso, che a quello si ravvicina e intorno al quale non reputo inutile fare una breve pubblicazione.

L'ammalato, presentato dal dott. Carmelo Medulla, che ringrazio, venne a dirmi che desiderava che io studiassi la sua malattia, già studiata da altri medici ed io l'ho fatto volentieri con i colleghi Verdozzi e Bompiani, cui si deve la maggior parte delle ricerche di laboratorio. Non voglio affermare che questo studio sia completo, che non vi siano lacune, le quali potranno eventualmente essere riparate. L'esame si è fermato maggiormente sul fatto più caratteristico, per cui questo caso si distingue da altri casi di anemia emolitica.

L'ammalato P. C. nativo di Ancona, di 32 anni, pilota aviatore dal 1918; riconosciuto abilissimo nel corso di pilotaggio, conseguì il brevetto d'istruttore. È un giovine colto, d'intelligenza pronta, di ottima memoria, coraggioso, che ama con entusiasmo il suo lavoro. Nulla di particolare dal lato ereditario: il padre e la madre sono viventi e sani; i fratelli e le sorelle godono buona salute. Non ha sofferto, prima dell'attuale, di malattie serie; non ha contratto la sifilide; è sobrio e temperante. Dal 1918 al 1923 soffrì parecchi traumi per incidenti aviatori e violente emozioni per lo scontro con altri apparecchi o per incendio senza alcun danno materiale del corpo. Nel settembre 1918, in seguito ad uno scontro, riportò lievi escoriazioni. Nel novembre 1920 per *atterraggio* in sito inadatto fu lanciato a 20 metri contro un albero a capo all'ingiù e rimase in terra sbalordito per qualche tempo e poi provò dolore vivo al torace e negli arti superiori ed inferiori e nelle regioni lombari e riportò parecchie contusioni, che l'obbligarono per tre giorni a letto e in riposo dal volo per quaranta giorni. Nel gennaio 1923, per la perdita di una delle ruote dell'apparecchio, che pilotava, riportò contusioni alla schiena e ai lombi provocate da parecchie *cappottate*. Nello stesso mese, per la rottura dell'apparecchio nell'*atterraggio*, riportò gravi contusioni alla fronte, al dorso, al petto, e soffrì per alcuni giorni, quando faceva movimenti improvvisi, la molesta sensazione come di uno strappo interno nel torace; fu obbligato al riposo per quindici giorni e poi, senza altri sintomi, ritornò al lavoro consueto. In quel periodo soffrì anche d'insonnia e di disturbi gastrici: inappetenza, digestioni lente e penose e talora, al mattino, vomito di poco liquido biancastro, filante, senza residui alimentari. Nel 1921, soffrendo di *herpes la-*

bialis recidivante, si accorse di avere le labbra pallide; nel 1922 soffrì di sciatica a sinistra; nel 1924 di dolori lombari e sacrali e ricorda che in quel tempo, dopo una notte insonne e quando le digestioni non erano buone, notava che il bianco degli occhi aveva una tinta giallognola. Nel 1925 in uno dei regolamentari accertamenti sanitari fu riconosciuto uno stato anemico e gli fu imposto il riposo dal volo. Allora, come il malato stesso ha ricordato, dall'esame del sangue risultò che il numero dei globuli rossi era di 2,900,000 e il numero dei globuli bianchi di 7000. Negli esami di sangue fatti successivamente il numero dei globuli rossi si mantenne intorno a quelle cifre, con valore globulare normale o un poco elevato, e si notò leucopenia con aumento dei linfociti, anisocitosi, lieve poichilocitosi, assenza di globuli rossi nucleati. L'ammalato racconta di essere stato ricoverato nella Clinica medica di Torino, dove, dopo essere stato studiato in tutti i modi, gli fu praticata, con l'adempimento di tutte le norme, la trasfusione di sangue; le cui conseguenze furono un accesso febbrile, preceduto da brividi, con senso di oppressione e di dolore nella regione cardiaca, con affanno, ambascia, sensazione di prurito, lieve tinta subitterica ed emissione di orine di color caffè. La crisi cessò presto. Uscito dalla Clinica, sentendosi migliorato, fu addetto ad un lavoro sedentario, nel quale si trovò in condizioni generali piuttosto buone con appetito e con digestione normale, però rimase sempre pallido, con facile stanchezza e molestato frequentemente da dolori al dorso e alle regioni lombari; in questi a volte così intensi da indurre il sospetto di coliche renali da nefrolitiasi; onde l'esame radiologico, che riuscì negativo, e dopo il quale, secondo il racconto dell'ammalato le orine si fecero più chiare per alcuni giorni. Ai dolori lombari si aggiunsero dolori sacrali ancora persistenti. Sebbene non avesse sofferto di sifilide e le reazioni biologiche escludessero quella infezione, gli furono fatte cure antiluetiche senza alcun risultato benefico, che neppure si ebbe da altre cure, che gli si prescrissero.

Quando venne a trovarmi la prima volta si lamentava delle sofferenze ricordate, aveva le labbra e la mucosa gengivale pallide e affermava di avere appetito e normali le funzioni digerenti. Egli raccontava che le sue orine erano di un aspetto non sempre eguale: si alternavano periodi di orine chiare con poco sedimento con periodi di orine rossigne o rosso-scuro con sedimento abbondante di colore rosso-scuro o color caffè. Non si può ben precisare da quanto tempo cominciarono a vedersi le orine di aspetto abnorme. L'esame obbiettivo riuscì negativo: non si è riusciti mai a palpare la milza; il fegato non risulta ingrandito. Non si ascoltano sul cuore rumori anemici. I denti sono sani. La tinta della pelle è bruna; le labbra grosse sporgenti e pallide; è alto 1,64; il peso di 63 chili. Il sistema nervoso è integro; i riflessi rotulei sono poco vivaci.

Le ricerche di laboratorio (1) cominciarono il giorno 21 giugno 1927 e si riferiscono al sangue e alle orine, maggiormente a queste e se ne vedrà la ragione. Il giorno 4 luglio il numero dei globuli rossi era di 3,078,000; il numero dei globuli bianchi di 4000; l'emoglobina = 63 (Fleischl); il valore globulare = 1. La formula leucocitaria dava %: neutrofili, 46,5; eosinofili 0,4; linfociti, 44; monociti, 9. La formula di Arneth non dimostrava una speciale deviazione, perchè %: la classe I, 8; la classe II, 29; la classe III, 45; la classe IV, 15; la classe V, 3.

L'esame morfologico del sangue ha dimostrato una veramente notabile anisocitosi con numerosi macrociti e scarsi microciti. Dei macrociti alcuni sono pallidi (anisocromia) e si vedono non rare ombre di globuli rossi di vario volume fra globuli rossi perfettamente conservati. La poichilocitosi invece è scarsa per quantità perchè non molti sono i globuli rossi deformati e per qualità, perchè poche sono le forme a pera o ellittiche o a manubrio. Scarsa pure è la policromatofilia, nè si vedono emazie punteggiate con le colorazioni May-Grunwald, Giemsa e bleu di metilene. Assenza di globuli rossi nucleati normoblasti e megaloblasti; con la colorazione vitale al *Brillant kresylblau* si

(1) Le ricerche furono eseguite nell'Istituto di anatomia patologica diretto dal mio amico prof. ANTONIO DIONISI, cui sono riconoscente della ospitalità, onde mi è cortese.

sono vedute emazie con sostanza granulofilamentosa nella proporzione di circa 2 %. In tutti i preparati di sangue le piastrine sono scarse. Le prove della resistenza globulare furono praticate due volte con risultati identici: cioè, per la resistenza massima: 0,28 %; per la resistenza minima: 0,40 %. La tecnica adoprata fu quella di aggiungere due gocce di sangue ad ogni provettina contenenti soluzioni di cloruro di sodio in diluzioni progressive, crescenti da 0,20 a 0,90; essendo l'intervallo fra una diluzione e la successiva di 0,4. Le emazie di soggetti normali nelle prove con sangue intero; cioè, con la stessa tecnica eseguita con l'ammalato in esame, presentano una resistenza massima di 0,30-0,32 e una minima di 0,42-0,46. (Secondo Gley (*Phisiologie*, Paris, 1918) la diffusione della emoglobina dall'emazie umane comincia di regola (resistenza minima) nelle soluzioni di cloruro di sodio a gr. 0,44-0,48 p. 100. L'emolisi è totale (resistenza massima) verso gr. 0,32). L'esame spettroscopico del siero del sangue eseguito una volta non rivelò la presenza di emoglobina. La ricerca dell'isoemolisina fu praticata il 4 luglio mettendo a contatto il siero dell'ammalato con una sospensione del 52% di emazie d'individuo normale. Le prove sono state eseguite con diluzione del siero nel rapporto di 1:4; 1:8; 1:10; 1:20 della massa complessiva del liquido. Ora in tutte le provette si è notata una evidente, sebbene leggera, emolisi, la cui intensità era in rapporto con la quantità del siero. La ricerca fu eseguita con i necessari controlli. L'esame spettroscopico del siero di sangue eseguito il 28 giugno 1927 ha dato risultato negativo per la presenza di emoglobina (Bonanni). La reazione di Van der Borgh diede bilirubina + +— reazione indiretta ritardata = positiva. Reazione diretta = negativa.

Gli esami del sangue si sono ripetuti negli otto mesi, che sono decorsi dal primo esame. Ora mentre il numero dei globuli rossi è andato decrescendo fino a raggiungere nell'ultimo esame la cifra di 2,512,000 con emoglobina 47 e valore globulare 0,93; le modificazioni morfologiche rimangono le stesse e non si sono mai osservati globuli rossi nucleati.

Ora veniamo agli esami delle orine, i quali rivelano il fatto più importante, che caratterizza questa malattia.

Dal giorno 21 giugno 1927 al mese di febbraio si sono fatte frequenti esami delle urine, e talora tutti i giorni, più spesso a giorni alterni con interruzione in due periodi di assenza del malato da Roma. Il colore delle orine è vario: si alternano periodi, nei quali il colore è giallo rossigno pochissimo torbide con periodi, nei quali le orine hanno colore rosso vinoso e sono torbide o un colore scuro caffè, assai torbide. La durata dei diversi periodi è varia; è breve di regola quello delle orine di colore scuro caffè. Il sedimento si vede sempre, vario nella quantità e nell'aspetto; quando è scarso, da ottenersi per la centrifugazione o quando è poco abbondante, ha *colore ruggine schietto;* quando è assai copioso ha un colore marrone scuro; con il raffreddamento delle orine a quel sedimento si aggiungono spesso abbondanti depositi uratici di colore roseo, che si sciolgono con il calore. Ciò che si vede all'esame microscopico del sedimento è vario secondo l'aspetto e la quantità di questo: quando il sedimento non è abbondante ed è schiettamente rugginoso allora risulta di *granulazioni splendenti di colore giallo oscuro, come polvere finissima di tabacco, da gruppetti di queste granulazioni; da cellule renali di varia grandezza e di varia forma, poligonali, rotonde, ovalari, contenenti in varia quantità granulazioni e zolle di colore ruggine e da cilindri infiltrati delle stesse granulazioni e delle stesse zolle rugginose, che si vedono nelle cellule renali.* Di queste, come si è detto, di varia grandezza, alcune sono gremite di granulazioni e di blocchetti di pigmento, altre mostrano libera la zona marginale del protoplasma granuloso a contorno netto e talora anche il nucleo vescicolare. I cilindri di varia lunghezza e di varia larghezza, talora a frammenti, di aspetto rugginoso di varia intensità secondo la quantità dei granuli e delle zolle di pigmento, ora fittamente ammassati, ora così radi da lasciar vedere la trama jalina o granulosa dei cilindri. Meno frequenti sono i cilindri formati in tutto o in parte di epiteli contenenti lo stesso pigmento. La quantità delle cellule renali e dei cilindri è varia; talora questi sono in quantità maggiore delle cellule; talora è il contrario. Nel primo caso si possono vedere, a piccolo ingrandimento,

accumoli di cilindri rugginosi formanti viluppi come teste di Medusa. Fra i numerosi cilindri rugginosi se ne trovano senza punto pigmento, jalini e granulosi, come fra le numerose cellule epiteliali renali ricche di granuli pigmentari rugginosi se ne trovano, talora anche numerose, con rari granulini pigmentari o completamente senza pigmento nella massima parte con il nucleo poco riconoscibile con il protoplasma granuloso. Il colore delle piccole zolle di sostanza pigmentaria nelle cellule e nei cilindri ricorda il colore dei globuli rossi ottonati nella infezione malarica estivo-autunnale e delle zolle di pigmento giallo bruno, entro le cellule epiteliali e i leucociti che si vedono negli sputi o raccolti entro gli alveoli polmonari nei vizi del cuore scompensati specialmente mitralici; pigmento, il quale, com'è noto, dà la reazione del ferro.

Quando poi il sedimento è abbondante di colore rosso scuro o caffè o cioccolata, allora è formato precipuamente di detritus pulverulento colore tabacco, sul quale spiccano per il colore fortemente rugginoso i cilindri e le cellule renali già descritti. Questo sedimento copioso, di consistenza glutinosa, spalmato sulla parete di una capsula di porcellana ha un colore cioccolata o rugginoso assai scuro, più manifesto dopo il disseccamento al calore. *Se sul sedimento delle orine centrifugato e raccolto in una capsula di porcellana, umido o disseccato, venga provata la reazione del ferro con l'aggiunta della soluzione di ferro-cianuro di potassio al 2 % e della soluzione di acido idroclorico all'1 % si ha un risultato nettamente positivo dimostrato dalla colorazione turchina del liquido e del sedimento, il quale, esaminato al microscopio, si vede essere formato di granulazioni, di zolle, di cellule e di cilindri di colore turchino. Se al preparato fresco del sedimento rugginoso si mettano al limite del coprioggetto da una parte una strisciolina di carta bibula e dalla parte opposta i reattivi ricordati per il ferro, si assiste, al microscopio, alla graduale colorazione turchina delle granulazioni, delle cellule e dei cilindri, così da poter contare nel protoplasma delle cellule e sulla trama dei cilindri i granuli e le zolle pigmentarie intensamente turchini. Se la reazione non è completa in tutto il preparato microscopico, apparisce il forte contrasto fra la parte del sedimento turchina e l'altra ancora rugginosa. Quando abbonda il sedimento pigmentario pulverulento; questo ricorda macroscopicamente e all'esame microscopico il sedimento dell'emoglobinuria acuta da freddo, da malaria, da chinina, ecc. e prende con i reattivi del ferro una colorazione turchiniccia ben diversa dal colore turchino del sedimento, prima della reazione, schiettamente rugginoso, e, al microscopio, su quella colorazione giallo turchiniccia del fondo spiccano vivamente per il forte colore turchino le cellule e i clindri.*

In tutti gli esami del sedimento dal primo giorno che si cominciarono fino ad oggi si ebbero sempre gli stessi risultati; vari soltanto nella quantità e nella proporzione fra loro dei vari componenti: ammasso granulare, cellule e cilindri pigmentati. Nel sedimento non si videro mai globuli rossi o ombre di questi.

Intorno agli altri caratteri delle orine ricorderò che il peso specifico fu sempre alto, 1025, 1028, 1030; la reazione acida; alta la quantità dell'urea; frequente e abbondante la deposizione degli urati; contengono sempre albumina in quantità corrispondente a quella del sedimento; dà tracce a 1 e più per mille. Si è avuta sempre, sebbene mai vivace, la reazione della urobilina. L'esame spettroscopico eseguito due volte (Bonanni) ha rivelato la presenza di metemoglobina. L'analisi quantitativa del ferro eseguita in un campione di urina poco colorata e con sedimento scarso ha dato in 1000 cm. di urina ferro gr. 0,0209 (Settimi).

***

Da ciò, che si è detto finora è già evidente che in questo caso si tratti di anemia cronica da emolisi, della quale si ha diretta dimostrazione dalla continua eliminazione per i reni della sostanza colorante del sangue trasformata

in emosiderina nei vari aspetti indicati, senza aver bisogno d'indurla indirettamente, come negli altri casi, dalla bilirubinemia, dalla iperbilinia intestinale, dalla urobilinuria, cioè dallo studio del ricambio emoglobinico. In questo caso inoltre non esiste la splenomegalia, manca l'itterizia, sebbene di questa vi siano state manifestazioni lievi e fugaci; non risulta dagli esami eseguiti una diminuzione della resistenza globulare; dell'esame morfologico del sangue i fatti più importanti sono la oligocitemia, l'anisocitosi, la leucopenia con aumento dei linfociti.

La reazione del ferro che dà la sostanza colorante ematica o libera o, e più intensamente, quella raccolta nella trama dei cilindri o entro le cellule renali, dimostra che quella sostanza colorante non viene eliminata quale emoglobina come avviene nelle emoglobinurie acute da intossicazione o da infezione; ma viene prima trasformata nel gruppo delle sostanze emosideriniche, che danno la reazione positiva del ferro, per opera degli elementi cellulari viventi; cioè degli epiteli della sezione secernente dei reni. Si è notata la somiglianza di questo pigmento con il pigmento delle cellule polmonari nei vizi scompensati del cuore, del quale pigmento, come si è ricordato si ha pure la reazione del ferro. Ora come nella congestione passiva dei polmoni, i globuli rossi, usciti per diapedesi dai capillari, vengono inclusi dagli epiteli e dalle cellule mononucleate e la loro sostanza colorante si trasforma in pigmento ferruginoso; così in questo caso gli epiteli renali convertono nel loro protoplasma l'emoglobina libera (dissociazione della emoglobina dagli stromi globulari) o quella contenuta nei frammenti dei globuli rossi (eritrocitoressi) nello stesso pigmento.

Nel primo caso osservato da Nazari e da me non si provò la reazione del ferro durante la vita dell'infermo; ma l'aspetto e la disposizione della sostanza colorante del sangue nei cilindri e molto più la netta reazione del ferro nelle cellule epiteliali dei tuboli contorti e dei cilindri pigmentati in essi contenuti, ci autorizzano a ritenere che anche in quel primo caso si trattasse con grande probabilità di eliminazione cronica di emosiderina.

La distruzione dei globuli rossi deve avvenire in maniera continua, entro certi limiti, con alternative di aumenti e di diminuzioni, e la sostanza colorante dei globuli disfatti, inversamente a ciò, che di regola suole verificarsi, non è convogliata o lo è in piccola quantità al sistema reticolo-endoteliale e alle cellule epiteliali del fegato per essere convertita nel pigmento biliare, onde l'eventuale ittero pleiocromico, ma, nella maggior parte verso i reni. E quivi la sostanza colorante del sangue, come si è detto, non viene eliminata quale emoglobina, ma, attratta dalle cellule epiteliali di secrezione, viene convertita in emosiderina, la quale si elimina con le orine o libera in forma di granulazioni o raccolta nella trama dei cilindri o dentro le cellule epiteliali stesse distaccate dalle pareti dei tuboli; onde si deve parlare non di *emoglobinuria* ma di *emosiderinuria*.

Corrispondentemente alla emolisi patologica deve operarsi nel tessuto emopoietico midollare una maggiore rigenerazione di globuli rossi, la quale, come si può giudicare dall'esame del sangue, non è propriamente compen-

satrice nè in quantità nè in qualità, com'è quella che avviene in rapporto alla distruzione globulare fisiologica.

Ricordiamo che nelle crisi di peggioramento quando le orine sono intensamente colorate e il sedimento è assai copioso, si osserva una graduazione della reazione del ferro negli ammassi granulari liberi e nei cilindri e nelle cellule renali pigmentati; in questi, cilindri e cellule, vivace e profondamente turchina; nei primi debole, come si riconosce dalla colorazione rossigno turchiniccia. Da questo vario comportamento della reazione ferrica del sedimento granuloso e delle cellule e dei cilindri pigmentati conviene indurre che nei periodi di peggioramento, cioè, quando avviene una emolisi più intensa, la emoglobina dei globuli disfatti, attratta dalle cellule epiteliali secernenti venga, dopo non lungo indugio, ceduta da queste al contenuto dei tuboli prima che ne sia avvenuta o completamente avvenuta la trasformazione nella sostanza emosidernica, onde la mancante o la debole reazione del ferro degli ammassi polverulenti eliminati nelle crisi di più intensa emolisi.

Come si è detto, la condizione anemica dell'ammalato da quando se n'è cominciato lo studio, è lentamente e non molto peggiorata; il numero dei globuli rossi è diminuito di circa mezzo milione e corrispondentemente, sono più manifesti i sintomi dell'anemia; il malato si lamenta di facile stanchezza nel cammino, il quale, se prolungato, provoca sensazione di rigidezza dolorosa alle gambe, che dilegua col riposo; soffre di palpitazioni e di affanno nei movimenti bruschi e nel salire; le digestioni non sono sempre buone e i sonni spesso non tranquilli; sente dolori lombo-sacrali quasi continui. Egli peraltro è attivo, di animo sollevato, di umore gioviale, nella fiducia di guarire col vivo desiderio di ritornare al suo prediletto lavoro di pilota aviatore. Quando si appressano le crisi di maggiore emolisi, rivelate dalle orine scure, e durante le crisi, si esacerbano i sintomi ricordati: soffre di una sensazione indefinita di malessere generale; i sonni sono interrotti e tormentati da sogni paurosi; si fanno più intensi i dolori lombo sacrali con diffusione alla parte posteriore delle coscie. L'esame obbiettivo ha continuato ad essere negativo, nè si è riusciti a palpare la milza. L'aspetto anemico è più manifesto quando le orine divengono fortemente colorate e allora, sebbene raramente, può osservarsi una lievissima tinta itterica negli occhi.

Intorno la etiologia non abbiamo dati, che sicuramente ci guidino: nulla di ereditario o di famigliare che si riferisca alla malattia della quale ci occupiamo; dai medici che lo hanno curato, si è pensato alla sifilide, la quale può essere causa di emopatie a carattere pernicioso con rapida e completa guarigione con la cura specifica; ma come già si è accennato, questa cura, che si fece in maniera giudicatoria, è rimasta inefficace, aggiungendo che la anamnesi e le reazioni biologiche erano negative per la sifilide. Mancano altre cause come avvelenamenti o altre malattie e quindi si dovrebbe concludere per una di quelle forme di anemia emolitica, la quale, con nostro rammarico, noi diciamo criptogenetiche. Se non che rimane la questione se debba attribuirsi importanza ai traumi sofferti dal nostro pilota aviatore in rapporto alla malattia, onde egli soffre. Non è nuova la discussione su questo problema: vari autori se ne sono occupati e recentemente Diez (*Policlinico,*

Sez. med., agosto 1927), il quale come nella leucemia così nelle anemie gravi non è favorevole ad ammettere un nesso etiologico e patogenetico fra queste malattie e gli eventuali traumi sofferti. Dello stesso avviso è Mino (cit. da Diez) della Clinica Medica di Torino. Invece Medulla, medico militare addetto al campo di aviazione di Centocelle presso Roma, il quale ha seguito la malattia del pilota aviatore, in una comunicazione al Congresso internazionale dell'areonautica nell'ottobre 1927 si dimostra inclinato a riconoscere molta importanza ai traumi riportati nell'esercizio di pilota aviatore, come fattori etiolcgici, i quali, secondo Medulla, sarebbero stati la causa di una alterazione degli organi emopoietici provocatrice dell'anemia emolitica. In appoggio alla sua opinione egli ricorda casi di anemie secondarie da lui osservati in soggetti usciti esterrefatti dalle macerie nel terremoto di Messina e altri casi durante la guerra. Io credo che sarebbe ora prematuro di voler dare un giudizio su questo argomento, d'interesse anche medico legale e che convenga riserbarlo dopo avere raccolti con accuratezza e con severa critica tutti quei casi, che, a chiarirlo, sembrino opportuni.

Nella ignoranza della etiologia, cioè della causa emolizzante, si potrà fare qualche congettura intorno la genesi della emolisi e la sede ove questa avvenga, come si è fatto per gl'itteri e le anemie emolitici con splenomegalia? Nella sicura conoscenza che fra le funzioni della milza è la distruzione dei globuli rossi, che hanno finito il loro ciclo vitale, il pensiero si volge a supporre una iperfunzione emolitica della milza come avviene indubbiamente in quelle splenomegalie dette perciò emolitiche con e senza ittero e che guarirono con la splenectomia. E così nel caso presente si ripeterebbe la ipotesi affacciata nel primo, cioè, che dalla milza si svolga una funzione abnorme emolitica, che si compie fuori dell'organo; perchè manca l'aumento del volume della milza e, nel caso studiato anche *post mortem*, erano assenti i segni della iperfunzione emolitica, di una ipèrattività delle cellule del reticolo di quell'organo. È vero che per la emosiderosi il caso studiato da Antonelli (*Policlinico*, 1913) e il caso studiato recentemente da Greppi (*Policlinico*, maggio-giugno 1927) di splenomegalia emolitica con anemia a carattere pernicioso, dimostrano che la emosiderosi non è in rapporto con il grado dell'abnorme funzione emolitica dell'organo, perchè, mentre la emosiderosi era intensa nel caso di Antonelli, era lieve in quello di Greppi e in ambedue i casi alla splenectomia seguì la guarigione.

Si è ricordato che all'ammalato, di cui parliamo, fu fatta, con tutte le norme, la trasfusione del sangue con risultato non favorevole. Ora la stessa intolleranza alla trasfusione del sangue, sempre eseguita con tutte le norme, si è manifestata in altri casi d'ittero e di anemia emolitici con splenomegalia, come nel caso di Greppi (loc. cit.) già ricordato di splenomegalia emolitica con anemia a tipo pernicioso. Nel caso di Greppi la prova che la intolleranza alla trasfusione del sangue era veramente di origine splenica venne data dal fatto che la trasfusione ebbe effetto sicuramente benefico quando si eseguì dopo la splenectomia. Poichè la trasfusione del sangue riesce certamente benefica in molte anemie secondarie ed anche in casi di anemia perniciosa essenziale, non si potrebbe supporre che la intolleranza alla trasfusione, rivelata dalla crisi

emolitica per la distruzione rapida di tutto il sangue trasfuso, potesse avere il valore di carattere differenziale per le anemie emolitiche di origine splenica anche nell'assenza del tumore splenico? Ora questa ipotesi, che non ha soltanto, come si comprende facilmente, un interesse teorico, potrebbe passare nel campo dei fatti quando si potesse eliminare la funzione splenica e vederne gli effetti, come si è fatto da Greppi con la splenectomia.

Ora se nel nostro caso la emolisi non avviene per la milza e nella milza per quale altro organo o, almeno, in quale altro organo potrebbe verificarsi? Dionisi nel suo lavoro del 1914 intorno le classificazioni patogenetiche degli itteri, a proposito degli itteri emolitici, ne proponeva la divisione in due categorie: casi, nei quali il tumore della milza rappresenta l'alterazione precipua, onde la emolisi patologica e casi, nei quali manca il tumore splenico. In questo secondo gruppo Dionisi ritiene, anche per ricerche sperimentali da lui eseguite, che altri organi emocateretici entrino in funzione e particolarmente le glandole emolinfatiche, onde il trasporto per la grande circolazione del pigmento ematico ai reni e la notabile emosiderosi di questi. Se noi dovessimo tenere conto nel primo caso della enorme emosiderosi dei reni, assente in tutti gli altri organi, eccetto in alcune glandole linfatiche addominali, probabilmente secondaria alla renale, e, nel secondo caso di anemia senza itterizia, della perenne eliminazione di emosiderina con le orine, onde si deve argomentare la certa emosiderosi renale, non v'è dubbio che nei due casi è nel letto vasale dei reni che si sarebbe inclinati a localizzare la sede della maggiore distruzione dei globuli rossi, i cui prodotti rimangono in massima parte nei reni e nel secondo caso soltanto una piccola parte di emoglobina ne sfuggirebbe per andare al fegato, onde non la itterizia pleiocromica per la scarsa quantità, eccetto le fugaci e lievi colorazioni itteriche, ma la semplice e lieve urobilinuria. Ricordo, a questo proposito, che si avanzarono opinioni sulla sede renale della emolisi nella emoglobinuria da freddo e in quella da malaria, delle quali fu fatta la critica da Murri (*Scritti medici*, vol. 2°) e da Bignami. Ma si può anche pensare che la emolisi avvenga nel sangue circolante, o in un altro organo che non siano i reni, ai quali la sostanza colorante o i frammenti dei globuli rossi siano trasportati e ivi, attratti dalle cellule epiteliali, vengano trasformati come si è detto. Ma perchè sui prodotti del disfacimento dei globuli rossi si rivolgerebbe quasi esclusivamente elettiva, la funzione eliminatrice dei reni? Mi arresto dal procedere più avanti in un terreno mal sicuro e dall'esprimere ipotesi nella comparazione di questa forma con tutte le altre emopatie note con e senza ittero, con e senza splenomegalia; ciò che mi sembra superfluo per lo scopo della presente pubblicazione.

Ricordo che l'esame morfologico del sangue ha rivelato per l'aspetto dei globuli rossi — anisocitosi, leucopenia con monocitosi — un'alterazione nella eritropoiesi e nella leucopoiesi midollare. Ora è conosciuto che perturbazioni della funzione del midollo delle ossa sono state osservate nelle anemie e negli itteri emolitici splenomegalici. Nei casi di Antonelli e Greppi l'alterazione midollare era a tipo pernicioso e scomparve dopo la splenectomia con la ripresa dell'attività emopoietica midollare di tipo normale, onde, come avvertono gli autori, deve esistere un nesso fra la malattia della milza provocatrice della emolisi e della conseguente anemia e la metaplasia midollare, nesso sulla cui

natura non è lecito per ora che fare delle ipotesi. Nel caso di Greppi il ritorno alla funzione normale del midollo dopo la splenectomia, fu preceduto da una fugace crisi sanguigna rivelatrice, per i numerosi megaloblasti circolanti, del processo di metaplasia midollare a tipo pernicioso, il quale prima della operazione, si rivelava soltanto per la ipercromia, l'anisocitosi e la leucopenia. Nel lavoro citato di Greppi si possono leggere tutte le ricerche, le considerazioni importanti fatte dall'autore intorno a questo complicato argomento.

Può aspettarsi una guarigione spontanea? Ho assistito più volte a remissioni con schiarimenti delle orine, contenenti sempre, sebbene in piccole quantità, i soliti prodotti della emolisi nel sedimento, da indurre la speranza di avviamenti alla guarigione, ma, dopo un tempo vario, veniva la delusione per le ricadute di peggioramento nelle condizioni delle orine e dello stato generale. Queste alternative avvengono, come è noto, in altre malattie del sangue, specialmente nell'anemia perniciosa, nella quale le remissioni possono durare anche lungo tempo e dare la illusione di conseguita guarigione. È da sperare la guarigione per virtù di rimedi? Tutte le cure finora provate, sono riuscite vane, comprese, come si è detto, la cura antiluetica e la trasfusione del sangue. Nel mese di novembre 1927 si cominciò la cura della dieta epatica; cioè di prendere ogni giorno 150-200 grammi di fegato poco cotto; cura tanto efficace, come è noto a tutti i medici, che l'hanno sperimentata, nell'anemia perniciosa vera, dopo le comunicazioni dei medici americani Minot e Murphy. Questo trattamento si fece sicuramente per circa due mesi e fu ben tollerato ma senza manifesto benefizio, il quale negli ammalati di anemia perniciosa suole iniziare dopo poche settimane e anche dopo pochi giorni di cura con efficacia drammatica, come disse un medico inglese in una recente riunione della Società medica di Londra, dove si discusse l'argomento della dieta epatica nell'anemia perniciosa (*British Med. Journ.*, febbraio 1928). Altrettanto deve ripetersi dell'uso della polpa splenica e del rognone. Durante le cure si ebbero periodi della durata di parecchi giorni di orine chiare, con scarso sedimento ruggine, da far pensare che quelle fossero efficaci, se crisi di peggioramento con orine intensamente colorate e con sedimento copioso non avessero troncato la speranza.

Quanto tempo dureranno, se non avvenga la guarigione, la tolleranza dell'organismo e il compenso non sufficientemente riparatore della emolisi patologica continua? Nella Prognosi bisogna tener conto delle condizioni morfologiche del sangue specialmente delle emazie, onde un non infondato timore di una metaplasia del tessuto midollare a tipo pernicioso, metaplasia, che si è già verificata in altre emopatie come nel caso di Greppi, nel quale, nel primo periodo della malattia, si ebbero i caratteri di anemia semplice secondaria, ai quali poi in un secondo periodo si sostituirono quelli di anemia perniciosa anche con reazione mieloide metaplastica della milza. Si vedono peraltro casi d'ittero emolitico, come in quello osservato con Nazari, nei quali l'anemia, sebbene grave per la diminuzione dei globuli rossi anche al disotto del milione, non possa mai per tutta la durata della malattia al tipo midollare pernicioso; come occorrono casi di splenomegalia emolitica senza alcun segno di reazione midollare compensatrice, come nell'anemia aplastica, con la differenza che in quei casi, dopo la splenectomia, si risveglia vivace, a tipo nor-

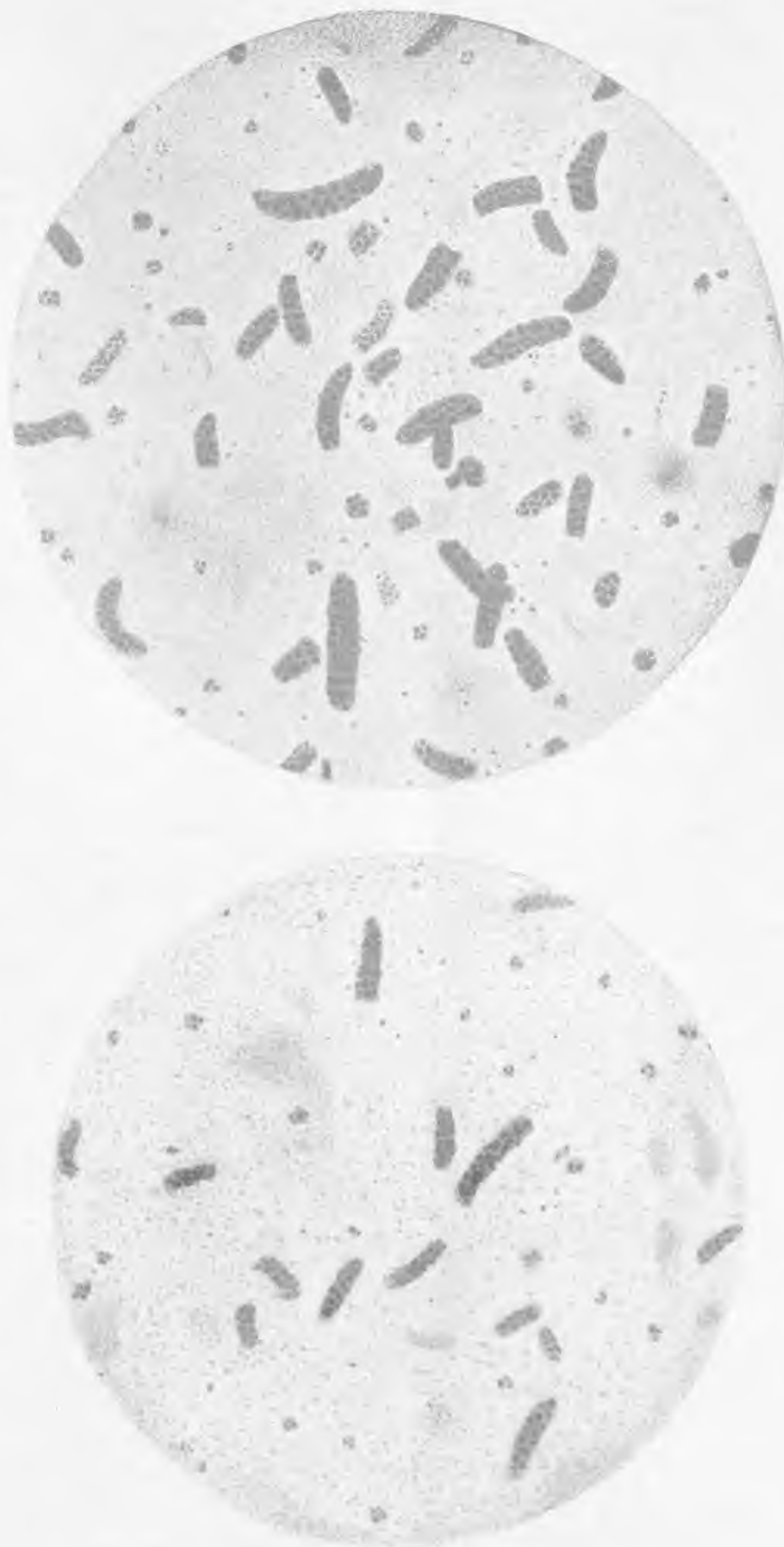
male, la funzione emopoietica midollare (Banti). Inoltre nella prognosi non possono dimenticarsi le condizioni dei reni, alla cui funzione normale depuratrice si è aggiunta una funzione patologica che è la elaboratrice e la eliminatrice della emoglobina dei globuli rossi distrutti, onde il tessuto renale è alterato nella sua struttura per il distacco dai tuboli delle cellule epiteliali cariche di emosiderina e anche non pigmentate e quindi il bisogno di maggiore attività dei processi riparatori e per il deposito di emosiderina sempre crescente nella sua trama. E quale sia l'effetto di questa duplice alterazione funzionale ed anatomica lo dimostrano i reni del primo caso intensamente emosiderotici e con una nefrite interstiziale da doversi chiamare ipertrofica.

Nel lavoro ricordato intorno gl'itteri emolitici, pubblicato da Nazari e da me, si concluse che sono molte ancora le oscurità sulla etiologia e la patogenesi degli itteri e delle anemie da emolisi e del vario andamento nei casi studiati e che, come è avvenuto in tanti altri argomenti della patologia, anche in questo lo studio continuato dei singoli casi e nuove ricerche guideranno a migliore e più chiara conoscenza dei complicati processi. E Antonelli, nel lavoro citato, esprime l'avviso che negli itteri emolitici non è ancora possibile una classificazione netta; ma l'attività degli studiosi deve essere intenta a prepararne la base con la descrizione esatta dei singoli casi dal lato clinico, ematologico ed anatomico evitando i preconcetti teorici di divisioni troppo schematiche ed empiriche. Ed è per queste considerazioni che, come ho dichiarato in principio, ho giudicato non inutile di mettere in evidenza una forma di *anemia emolitica a decorso cronico, acquisita, con o senza ittero o con colorazioni itteriche lievi e fugaci, senza splenomegalia, con tipo ematico, che rivela un'alterazione della emopoiesi midollare e con eliminazione perpetua per i reni della sostanza colorante dei globuli rossi disfatti, convertita in emosiderina, come è provato della reazione positiva del ferro, in forma granulare libera o dentro le cellule renali o raccolta nei cilindri, una vera emosiderinuria*. E questo è il sintoma più notabile, per il quale la forma ora descritta si distingue da altre forme simili (1).

(1) Le due ultimi crisi di peggioramento precedute e accompagnate dai sintomi ricordati, con le orine rosso scuro e il sedimento abbondante color cioccolata, con il solito reperto microscopico, sono avvenute: la prima nella ultima decade di gennaio, seguita, dal giorno 1° febbraio, da un miglioramento, con orine chiare con scarso sedimento rugginoso, durato fino al 14; quando avvenne la seconda crisi come la precedente, durata circa una settimana con modificazioni giornaliere. Ora, dallo scorcio di febbraio, il malato si trova in un periodo di miglioramento. L'ultimo esame del sedimento delle orine fu eseguito il giorno 1° marzo corrente: lo scarso sedimento, ottenuto per la centrifugazione di pochi centimetri cubici di orina, era formato da massoline rugginose, immerse in una nubecola biancastra, le quali, all'esame microscopico, risultavano, come al solito, di zolle di pigmento libere, di cellule epiteliali e di cilindri ripieni di quelle zolle e granuli pigmentari rugginosi, la cui natura emosiderinica fu riconfermata dalla reazione positiva del ferro.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

FIG. 1. — Granulazioni libere di emosiderina; cilindri e cellule renali contenenti granuli a zolle emosideriniche.

FIG. 2. — Lo stesso preparato dopo la reazione del ferro.

II.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI.

Sulla esplorazione della funzionalità epatica.

Dott. PEDRO M. RE (Buenos Aires).

L'esplorazione della funzionalità epatica serve per stabilire se i sintomi accusati dai pazienti devono attribuirsi ad una lesione di questo organo ancora non rilevabile con la semeiotica fisica e nei pazienti con segni evidentissimi di lesione epatica, serve a studiare e stabilire gli effetti dell'attività alterata dell'organo e così dalla diminuzione o mancanza di funzione arrivare alla conoscenza della funzione normale.

Quest'ultima classe d'esplorazione dà inoltre alla clinica gli elementi per la prognosi, mentre nella prima circostanza l'indagine è a scopo puramente diagnostico. Sia nell'uno che nell'altro caso il compito è assai complesso tanto per la mancanza di un criterio uniforme che guidi queste indagini quanto per l'incertezza dei metodi e interpretazione dei risultati. E come è logico presumere, questa *assenza di una idea direttiva unica nell'esplorazione funzionale del fegato* è stata la causa che ha indotto tanti ricercatori a tentare nuovi cammini, ad ideare nuove prove. Non è nostro compito fare qui l'analisi di tutte; ciò che vogliamo mostrare è lo stato reale a cui si è giunti e ciò che si può sperare dalle diverse ricerche sia dirette che indirette.

Nei *metodi diretti* l'esame ricade su elementi tali da non aver bisogno di un anello intermediario per dimostrare la loro dipendenza dalla azione epatica (urobilinuria, urobilina fecale, ecc.).

Per *metodi indiretti* intendiamo tutti quelli che studiano l'attività epatica servendosi delle proprietà di determinate sostanze (indicocarminio, fenoltetracloroftaleina, ecc.) di eliminarsi quasi totalmente per le vie biliari, sia in natura, sia coniugate ad altre sostanze (la canfora nella glicoronurea provocata), oppure studiano la capacità dell'organo per metabolizzare determinati corpi, idrati di carbonio, proteine e grassi (glicemia sperimentale, amino aciduria provocata, acetonuria sperimentale, ecc.).

L'uso di questi metodi indiretti è di grande valore per scoprire « insufficienze epatiche latenti ». L'organo che a riposo, con regime adatto si presenta sufficiente, sotto l'indagine diretta può diventare insufficiente allorchè è sottoposto ad un maggior lavoro. Inoltre questi metodi portano un efficace aiuto quando si tratti di stabilire la « prognosi nelle malattie epatiche ».

La necessità di dosaggi, assai delicati e ripetuti in serie, e inoltre la base non sempre chiara dei metodi indiretti (ipotetiche reazioni che dipendono e si svolgono nel parenchima epatico) fanno che questi restino ancora lontani dalla pratica clinica.

Le indagini possono eseguirsi sul sangue, sulle urine, sulle feci e sul con-

tenuto duodenale. E crediamo non necessario insistere qui sulla *superiorità indiscussa che presentano le indagini portate sul sangue.*

Infatti basta pensare a tutte le cause di errore che può portare il fattore renale come pure quanto grande sia l'impossibilità di studiare in completo l'attività epatica, sia col sondaggio duodenale, che con l'esame urinario o fecale isolatamente. Se il sondaggio duodenale dà buoni risultati, è sempre nello studio delle eliminazioni biliari; questa è una parte importante del lavoro epatico, però in base al suo stato normale o meno nulla potremo premettere certamente sullo stato del ricambio, azotato per esempio, che se a volte è parallelamente alterato altre volte può non esserlo.

Ryss e Lesnik di recente hanno fatto la determinazione quantitativa della bilirubilina, e acidi biliari nel succo duodenale, e in base a numerose osservazioni sugli itteri infettivi, cirrosi epatica, colelitiasi con colecistite e negli individui sani credono poter stabilire le alterazioni della funzione in rapporto con le oscillazioni dei suddetti elementi biliari nelle singole malattie del fegato.

Però per lo studio esatto della funzione epatica generalmente avremo bisogno di conoscere a fianco di quel materiale che si elimina e che costituisce la secrezione esterna (funzioni biliari), anche quel materiale che il fegato invia nel circolo (secrezione interna ed elementi abnormi di ritenzione), da cui deriva la necessità dell'azione combinata delle diverse ricerche: colesterinemia, colesterina biliare; bilirubinemia, bilirubinuria, urobilina, stercobilina, ecc.

Tante ricerche a volte non sono praticamente possibili; e in un dato caso sarà allora il sangue l'elemento che sempre ci potrà fornire da solo i risultati più completi e meno obiettabili.

Il riflesso dello stato epatico sul sangue rappresentato da alterazioni più o meno accentuate è indiscusso (modificazione della coagulabilità, della formazione e qualità del coagulo, del tempo di emorragia, aumento delle globuline, elementi abnormi del metabolismo dei grassi e dei proteici, ecc.) danno al siero un carattere fisico e chimico senza dubbio speciale che ancora non conosciamo esattamente.

Al lato di un gruppo non scarso di ricerche quantitative e qualitative che studiano una parte sola della attività epatica, ricambio azotato, biligemia, ecc., esistono altre che studiano d'un modo globale il suddetto stato abnorme del siero.

* * *

Impossibilitati di eseguire tutte le prove in uno stesso paziente dividiamo nelle pagine che seguono le nostre osservazioni in vari gruppi secondo la malattia: ittero, colecistite, ecc., e secondo le attività diverse della funzione epatica studiata, sia che ricada sul metabolismo del glucosio, dei grassi, o degli azotati o sull'eliminazione biliare.

In primo luogo studiamo un gruppo eterogeneo di pazienti epatici o no, notando il risultato della prova di Galdi (spontanea) ed il volume del fegato, milza, presenza o assenza di urobilinuria e reazione di Wassermann. Questa

parte è destinata a constatare il modo diverso di comportarsi del siero in presenza d'una soluzione glicerica al 5 %.

Nel gruppo delle colecistiti osserviamo l'azione del fegato sui grassi e lipoidi colla prova di Galdi e colesterinemia totale, comparativamente alla glicopessia eseguita colla glicemia sperimentale.

In quattro itteri presentiamo lo studio comparativo della glicopessia, col metabolismo della colesterina e funzione biliare. Per quanto riguarda le prove basate nell'eliminazione delle sostanze coloranti ricordiamo solamente due pazienti seguiti colla fenoltetracloroftaleina. Presentiamo, assieme a questi casi, le ricerche complementari di laboratorio e i dati più importanti della storia clinica che ci servirono per giudicare l'evoluzione della malattia ed il valore pronostico della prova.

E, sulla base di tutte queste indagini e di altre che furono motivo di pubblicazioni anteriori noi dedichiamo, alla fine, qualche pagina di commento e critica.

⁂

Avendo per base la *capacità, che ha il fegato di agire sui grassi*, Galdi, è stato uno dei primi a intraprendere con questo criterio lo studio della funzione epatica. Quando la cellula epatica fosse menomata nella sua attività i grassi (adipopessia) passerebbero nel sangue, e così in eccesso faciliterebbero la precipitazione delle globuline (nube biancastra analoga alla reazione positiva della Rivalta) quando si fanno cadere due o tre goccie di un siero nelle suddette condizioni su una soluzione glicerica al 5 %. È da notare che due ore prima di prelevare il sangue il paziente deve prendere cinquanta grammi di burro.

TABELLA I.

N.	Cognome	Diagnosi	P. Galdi	Urobil.	Fegato	Milza	R. W
			Spontanea				
1	Luci... A.	Diabete.	+++	—	+	—	—
2	Prot.. V.	Tumor epatis.	++	++	++	—	—
3	Diof... G.	Epato Splenomegalia.	++	—	++	++	—
4	Delmi... R.	Leuc. mieloide.	+++	—	—	++	—
5	Proie... G.	Colelitiasi ittero.	+++	+++	+	+	—
6	Danu... M.	Anemia Nefrite cronica.	+++	—	—	—	—
7	Gaspa... E.	Ittero. Cancro del retto.	++	++	+++	—	+
8	Del Vi... T.	Epilessia. Intoss. chininó.	+++	—	—	—	—
9	Batu... M.	Sepsi.	+++	++	—	—	—
10	Polu... R.	Infil. apicale.	+++	—	+	—	—
11	Lomb... A.	Malaria. Splenomegalia.	+++	++	+	++	—
12	Monal... S.	Tumor epatis.	+	++	+++	+	—

TABELLA II.

N.	Cognome	Diagnosi	P. Galdi Spontanea	Urobil.	Fegato	Milza	R. W.
13	Nat... V.	Sciatica.	—	—	+	—	—
14	Man... A.	Porpora trombopenica.	—	++	—	—	—
15	Stir... A.	Malaria (t. b.).	—	—	+	++	—
16	De Sanc... A.	Cirrosi epatica.	—	++	+	++	
17	Aquil... L.	Insufficienza aortica.	—	—	—	—	—
18	Sant... G.	Malaria (t. b.).	—	—	+	+	—
19	Mores... A.	Cont. idiop. ginocchio s.	—	—	+	—	—

Questa prova come vediamo dai risultati comparativi nelle tabelle anteriori, *ha l'inconveniente di non essere specifica.*

Esistono altre condizioni (anemia, nefrite, diabete, ecc.), capaci di produrre le modificazioni, nel siero, che danno la reazione positiva senza alcun segno di insufficienza epatica e senza essere stato necessario l'ingestione di burro. Il sangue è stato prelevato sempre al mattino a digiuno, e per ciò abbiamo aggiunto la parola « spontanea ».

La prova di Galdi, tale come l'autore l'ha stabilita, ha il merito di essere una delle prime destinate a intraprendere nella pratica lo studio della attività epatica in rapporto coi grassi.

Nelle pagine seguenti trattando delle colecistiti, avremo opportunità di ritornare su questa prova, studiandola comparativamente alla glicemia sperimentale e alla colesterinemia. Negli itteri il suo valore è assai dubbio. (Difficoltà dell'assorbimento dei grassi quando esiste ritenzione biliare).

In riguardo alla lipolisi, e per meglio spiegarci in rapporto *alla capacità chetogena e antichetogena* del fegato, abbiamo fatto in qualche paziente la ricerca nelle urine dell'acetone, dopo l'ingestione di 130 grammi di burro dati al mattino a digiuno. Secondo gli autori che descrivono la prova dell'*acetonuria sperimentale,* quando il fegato è insufficiente si ritroverebbe nelle ore seguenti all'ingestione del materiale grasso la presenza dell'acetone.

Questa prova come l'anteriore, trova anche la difficoltà che esiste per l'assorbimento dei grassi negli epatopazienti, e inoltre non è sempre accettata ed innocua la quantità di 130 grammi di burro (con pane) che devono prendere in una colazione isolata. In quanto alla sua utilità ed esattezza nulla possiamo affermare perchè ci mancano ancora osservazioni sufficienti.

Data l'importanza dell'attività epatica che studiamo, crediamo che debba essere molto accuratamente considerata.

I *lipoidi* nel siero di sangue degli epatopazienti presentano delle oscillazioni che le indagini comparative tra colesterina libera e totale, colesterina e lecitina, lipoidi totali e grassi totali eseguite da Grigaut hanno messo in evidenza; però nella pratica il posto prevalente resta generalmente ancora al dosaggio della colesterina totale del siero.

La capacità del fegato di ritenere il glucosio (glicopessia) è stata già dal 1875 bene stabilita da Cl. Bernard e da allora fu considerata già come una delle più importanti funzioni epatiche. Il valore che il glucosio ha nella vita della cellula epatica, è venuto affermandosi ed estendendosi tanto da unirsi all'azione antitossica che esercita quest'organo per mezzo dei composti glicuronici che sarebbero derivati dal metabolismo del glucosio. L'utilità di questo elemento nei riguardi preoperatori e gli effetti benefici che sull'andamento delle insufficienze epatiche certi autori hanno ritrovato, vengono ad affermare la grande importanza che nella vita della cellula epatica ha il glucosio.

Nello studio della *glicopessia* non vogliamo ripetere qui le obiezioni che da parecchi anni si ripetono, ovunque si parli delle diverse glicosurie provocate per sperimentare l'integrità del fegato in rapporto col glucosio. Dopo un lavoro critico abbiamo scelto la glicemia sperimentale, i cui risultati diamo in seguito assieme al dosaggio della colesterinemia, della bilirubinemia e della ricerca degli elementi della bile nelle urine e feci. Riportiamo i casi clinici sia itteri, colecistite che litiasi biliari.

La *glicemia sperimentale* la realizzammo somministrando ai pazienti al mattino a digiuno la quantità di 0.50 per Kilo di peso di glucosio puro e anidro. Fatto in questo momento un primo prelevamento di sangue, gli altri prelevamenti vengono fatti dopo mezz'ora, un'ora, due o tre ore. Quando si tratta di pazienti in cui la glicopessia è alterata si osserva che il % di glucosio nel sangue tra il primo e secondo esame è aumentato sorpassando il 0.30 a 0.40 % che si può avere in più negli individui sani; inoltre per il ritorno della glicemia al normale il tempo limite di due o tre ore è sorpassato. Si utilizzò in questi dosaggi il micrometodo di Ivar Bang, che per brevità non descriviamo.

La *bilirubinemia* fu praticata col metodo di Hjmans Van den Bergh (1), *la colesterinemia totale* col metodo colorimetrico di Grigaut.

Itteri. Diamo una idea dello stato clinico dei pazienti studiati con le suddette prove e dell'evoluzione della malattia.

De Nico M. Anni 57. Cancro del coledoco. A 17 anni comincia ad avvertire senso di molestia dolorosa al fianco sinistro e un sanitario riscontra in quell'epoca un notevole tumore di milza.

A 22 anni in pieno benessere, fu preso da brivido intenso seguito da febbre ai 38°-39° che durò tutta la serata e cadde nella notte con sudori. La febbre si ripetè quotidianamente per 5 mesi malgrado la opportuna cura chininica, poi mantenendo lo stesso carattere intermittente declinò lentamente e scomparve.

Verso i 30 anni comincia a soffrire facili *epistasi e gingivorragia* sebbene di poca intensità. L'arresto dell'emorragia in seguito a piccole ferite o a punture avveniva difficilmente.

A 32 anni blenorragia. Non lues. A 37 anni improvvisamente svegliandosi si accorse che la visione in ambedue gli occhi era molto diminuita; visione confusa degli oggetti. Una cura di 32 iniezioni di stricnina portò al P. gran giovamento. La vista è tornata normale.

Nel novembre di questo stesso anno, appare un *lieve subittero delle sclere* che poi subdolamente arriva a un intenso ittero che non si è più modificato. Non dolori, nè vomiti, nè febbre. Notevole senso di debolezza. Le *feci* sono *semisolide, cretacee;* tre o quattro scariche al giorno. L'*urina* si fece subito *intensamente scura* con *riflessi verdastri,* e così si conserva tuttora.

(1) Questo dosaggio fu fatto dal dott. PALLADINI, che ringrazio per la sua gentile collaborazione.

Nel dicembre, comparve un *dolore* profondo abbastanza *forte all'ipocondrio* D. e *al fianco dello stesso lato*: il dolore che si irradiava alla spalla D. sopravveniva a intervalli e si accentuava nella posizione laterale D. Febbre modica a volte con brivido mai sopra i 38°.5: si presentava a intervalli vari da 10 giorni ad 1 mese, di breve durata. Il colorito *giallastro* assunse una tonalità bruno-verdastra.

Il senso di debolezza ed il dimagrimento si andava accentuando. Nel gennaio comincia l'aumento di volume dell'*addome* che si è andato progressivamente aumentando. Mai vomito, senso di peso all'epigastro.

Prurito intenso diffuso a tutto il corpo. Ai primi di febbraio il P. notò tumefazione degli arti inferiori che diminuì poi con la degenza a letto: contemporaneamente il p. si accorse della presenza sulla cute delle gambe di piccole macchie rosse, puntiformi e lenticolari, non scomparenti alla pressione. Quindici giorni fa il paziente fu preso da dolori ossei e muscolari diffusi a tutto il corpo; la debolezza era intensa sicchè il P. fu costretto a mettersi a letto. Le gingivorragie prima sempre provocate, cominciarono ad essere spontanee. Perdurando questo stato il P. entra in clinica.

Riassumendo l'esame obiettivo per quanto si riferisce allo stato epatico possiamo dire che: colpisce l'ittero accentuato bruno-verdastro solo interrotto a livello dell'addome da piccoli punti emorragici.

Notevole edema degli arti inferiori esteso fino ai ginocchi. Lingua asciutta screpolata.

Addome: batraciano, con scarso reticolo venoso tipo Cava-Cava. La cicatrice ombelicale è estroflessa. Alla palpazione non si notano punti dolenti. Meteorismo nella parte alta; a partire dalla cicatrice ombelicale si nota un'ottusità a concavità in alto, spostabile con movimenti di lateralità. Milza D. alla VII costola sull'ascellare media; giunge in basso ad un dito sopra la spina iliaca; il margine è arrotondato, a contorno irregolare con nette incisure; la superfice non uniforme, notevolmente aumentata di consistenza. *Fegato:* in alto alla VI costola sull'emiclaveare, in basso si palpa 1 dito sotto l'arco, duro dolente, superficie uniforme.

Sistema linfoghiandolare nulla d'importante.

Le condizioni dell'infermo andarono rapidamente peggiorando: avvenne l'esito letale in uno stato fortemente dispnoico che durò 12 ore con perdita della coscienza.

Esami di Laboratorio.

Nelle Urine: Pig. bil.: + + + ; Urob.: tracce; Sangue: ass.; Urea: 12,78 (regime latteo); Cloruri: 2,98.

Nelle Feci: Stercobilina: tracce.

R. W: negativa; P. Riva Rocci: Mx. 85, Mm. 59.

Liquido ascitico: 3500 cmc.; Peso specifico: 1010; Rivalta: positiva.

Bilirubinemia 1: 4666.

Colesterinemia T. 1,40.

Glicemia sperimentale: positiva + + +.

Prova di Galdi: spont. deb. positiva.

Nel periodo di otto giorni che restò in osservazione in Clinica solo è da aggiungere a quanto è stato sopradetto: la comparsa della *diarrea,* 6 a 7 scariche al giorno, con feci in parte composte fortemente scolorite che all'esame chimico danno tracce di stercobilina. Le *urine* sempre intensamente colorate. La tinta itterica è aumentata. La lingua secca, patinosa.

Si notano emorragie gengivali, emorragie puntiformi sull'addome e sulle estremità. Comparve al sesto giorno espettorato di color verdastro ed emorragico. Notevole edema degli arti inferiori. Temperatura media 36° (35°.5-36°.8). Polso 95-75.

All'esame del torace si notano segni di broncoalveolite. Nel periodo finale la diarrea era intensa. Polso piccolo, filiforme. Incoscienza.

Dal *reperto anatomo patologico* dettato dal prof. Dionisi ricaviamo che l'ampolla di Vater non presenta alterazioni. Il coledoco è pervio, così pure il dotto epatico con i suoi due rami e il dotto cistico.

Vescicola biliare con bile densa. Si trova una ghiandola iperplastica vi-

cina al coledoco ma non molto grossa. Il fegato pesa 1450 gr. È deformato verso l'ilo; il lobo sinistro è fortemente atrofico, itterico duro al taglio e mostra tutti i segni d'una *epatite cronica diffusa*.

La superficie di taglio, è perfettamente liscia e attraversata da striscie di connettivo. Milza enorme 3100 gr. durissima per calcificazione estesa; capsula completamente calcificata.

Esame istologico. Aumento del connettivo peri ed intralobulare.

Il connettivo ha l'aspetto adulto, ma non cicatriziale e mostra qua e là infiltrati parvicellulari perivasali. Le cellule epatiche sono necrotiche in alcuni tratti ed imbibite di bile. La milza mostra in alcuni tratti tra i cordoni di Billroth, nuclei di emazie, in altri tratti il parenchima della milza non è riconoscibile e sostituito di elementi poligonali grossi come separati da un sottile reticolo.

Bacch. Ang., a. 27, celibe.

Il p. non ha avuto malattie d'importanza fino all'età di 20 anni epoca in cui contrasse infezione malarica che guarì col chinino. Tre anni or sono il p. ebbe un'ulcera luetica seguita da fenomeni secondari che scomparvero dopo una cura di calomelano. Tredici giorni fa cominciarono a presentarsi di nuovo disturbi generali con cefalea, inappetenza, astenia e dolori diffusi alle ossa. Dopo undici giorni di persistere questo stato avendo voluto ingerire del cibo in quantità maggiore dell'ordinario avvertì quasi subito senso di peso all'epigastrio, eruttazione e qualche brivido di freddo. Insorse consecutivamente un colorito itterico delle mucose e della cute che si accompagnò da vivo prurito in tutte le parti del corpo. Le feci erano scolorate. In seguito la tinta itterica è andata accentuandosi, le feci divennero d'aspetto cretaceo e le condizioni generali sono andate di giorno in giorno aggravandosi.

Nell'esame obiettivo di questo paziente rileviamo l'aspetto itterico accentuato della cute e mucose. A carico dell'apparecchio linfoghiandolare si nota micropoliadenopatia diffusa: le linfoghiandole si presentano dure, mobili, indolenti.

Addome: meteorico, dolore lieve all'ipocondrio destro, che si accentua con la pressione. Il fegato in alto si limita al V spazio, in basso deborda di 3 dita dall'arcata costale: superficie uniformemente liscia, margine inferiore regolare arrotondato e dolente alla palpazione.

Milza: in alto all'ottavo spazio intercostale si palpa sotto l'arcata.

ESAME DI LABORATORIO (6° giorno di degenza in Clinica).

Nelle urine: P. bil:. + + +; Urob.: ass.

Nel sangue: Colesterinemia: 1,40; Bilirubinemia: 1:10960; R. W.: negativa.

Nelle feci: Stercobilina: ass.

Glicemia sperimentale: positiva.

La temperatura di questo paziente ha oscillato tra 35°.5 e 37° essendo la media di 36°.5. *Il polso è stato bradicardico*. Appetito conservato. L'ittero si è andato dileguando dopo *circa dieci giorni*. Solo è da notare la cefalea sopraorbitaria e temporale insorta negli ultimi giorni.

La diuresi è stata normale; il succedersi dei pigmenti biliari e urobilina ha seguìto le norme per così dire classiche.

Pap. Ang. Età 23 anni. Celibe.

All'età di 17 anni cominciò a soffrire una dermatosi squamosa che lasciava delle macchie rotondeggianti ed acromiche. Tali manifestazioni cutanee si ripeterono tutti gli anni nell'autunno e nell'inverno.

Nel novembre del 1925 contrasse *infezione venerea mista*. All'epoca attuale (2 febbraio 1926) tali ulcere non sono ancora guarite. Da sette giorni il paziente ha avvertito senso di peso all'epigastrio dopo i pasti, nausea con tendenza al vomito, diarrea con feci giallastre, appetito ben conservato. Ha avuto solo ripugnanza per i cibi carnei. Quattro giorni dopo tale disturbo comparve una colorazione gialla che colpì prima le sclere e poi si estese alla cute. Le urine negli ultimi giorni erano verdastre-scure. Non ha mai avuto febbre.

Nell'esame obbiettivo di questo paziente riteniamo unicamente i segni evidenti dell'ittero e la bradicardia concomitante. Il *fegato* è aumentato di volume, deborda due dita dall'arcata costale (lunghezza massima 17 cm.), consistenza non aumentata, non dolente, superficie liscia. La *milza* deborda dall'arcata costale e misura anche 17 cm. consistenza aumentata. Nel glande si notano le lesioni ulcerose già accennate.

ESAMI DI LABORATORIO.

Urine: Urobilina: + ; Pig. bil.: + +.
Nel sangue: Colesterinemia: 2,85; Bilirubinemia: 1:14400.
Diuresi: cmc. 700, 1000; P. sp.: 1020, 1007.
Glicemia sperimentale: positiva.
Prova di Galdi. Dopo l'ingestione di 50 gr. di burro: debolmente positiva.
Esame delle feci: Poltacee abbondantissime, stercobilina presente.
Evoluzione: Il colorito itterico è andato gradatamente scomparendo in circa *quindici giorni;* il polso era bradicardico, la temperatura ha oscillato tra 36° e 37° (media 36°,5).
Il volume del fegato è restato invariato. La milza si è ridotta di due cm.

Colsa Ed. *Ittero infettivo.* Anni 23. Nulla di notevole negli antecedenti ereditari famigliari e personali. L'attuale malattia risale a 7 giorni fa. Il paziente dice che un mattino, nello svegliarsi, si sentì preso da una forte spossatezza e da un senso di leggero accaloramento, e notò che il suo colorito si era fatto intensamente giallo. La temperatura era di 37°,5. Le feci erano di colorito giallo-chiaro, mentre le urine si presentavano d'un colorito più scuro del normale. Insorse un forte e fastidioso prurito. La debolezza è andata sempre più accentuandosi.

All'esame dell'addome si palpa il *fegato* un po' indurito a due dita sotto l'arcata costale. Il bordo è arrotondato ed aumentato di consistenza. Il margine superiore alla V costola. Il suo diametro maggiore è di 18 cm. La milza in alto è normale, in basso si palpa appena. Diametro 11. Non punti dolenti. Polso 60. Temperatura 35°,5-36°,9.

ESAMI DI LABORATORIO. — Periodo d'ittero intenso.

Urine: Pig. bil.: presente + ; Urobilina: presente.
Resistenza globulare: E. inizio 0.45; E. completa: 1.35.
Sangue: R. Hymans Van Den Bergh: diret. posit. pro.; Bilirubinemia: 1:5000; Colesterinemia: 2.40.
Esami delle feci: Stercobilina tracce.
L'ittero ha persistito accentuare per circa *15 giorni*, poi è graduatamente scomparso. Verso il nono giorno si è osservato la presenza nella parte alta del torace, anteriormente, di numerose piccole macchie emorragiche, che dopo quattro giorni scomparvero.
Prova del laccio: negativa.
Diuresi: cmc. 1800, 2000, 2400; P. sp. 1007, 1009, 1010.

TABELLA III.

Cognome	Diagnosi	Durata	GLICEMIA SPERIMENTALE					Bilirub:	Colester.
				1/2	I	II	III		‰
De Nico... M.	Cancro del coled.	+	1.07	2.03	——	1.64	1.39	1:4666	1.40
Pap... A.	Ittero lues.	15 g.	0.78	—	1.46	1.07	0.78	1:14400	2.85
Bach... A.	Ittero lues.	10 g.	0.95	1.53	1.25	0.85	0.89	1:10960	1.40
Colas. E.	Ittero infettivo.	15 g.	—	—	—	—	—	1:5000	2.40

Limitandosi a questi casi possiamo dire, per quanto riguarda alla glicemia sperimentale, che *negli itteri si è dimostrato una insufficienza bene chiara della glicopessia*. Inoltre nel caso con bilirubinemia più intensa la glicemia è stata più elevata, mostrando così parallelismo tra i risultati delle due indagini. *La glicemia sperimentale* fatta sistematicamente negli itteri in primo luogo può dare degli insegnamenti interessantissimi sulle particolarità di questa attività epatica in rapporto con glucosio. È assai suggestivo constatare come nei casi II e III con forti bilirubinemia e glicopessia molto deficiente, tutto sia rientrato nella normale dopo dieci a quindici giorni. Questo ci induce a pensare che l'endotelio dei capillari bloccato per la forte concentrazione dei pigmenti biliari, e reso così impermeabile, sia in stretto rapporto con il risultato positivo della prova.

***

I *dosaggi di bilirubinemia* fatti in questi casi di forte ittero e ripetuti ad intervalli convenienti non hanno altra importanza che quella di mostrare minutamente l'evoluzione della malattia. La sua vera utilità sta nella ricerca della piccola *iperbilirubinemia* che può rivelare una insufficienza epatica al l'inizio quando possano escludersi la presenza di processi di distruzione globulare. Inoltre nelle sindromi dolorose addominali questo aumento di bilirubina è un elemento a favore della colica epatica sempre che il sangue sia prelevato non più di uno o due giorni dopo la crisi dolorosa. (Ricordiamo qui, anche l'importanza che può avere l'*ipobilirubinemia* nella diagnosi differenziale tra tumore della loggia renale (ipernefroma, ecc.) e i tumori del fegato accompagnati da iperbilirubinemia.

I tumori maligni senza metastasi epatiche e le anemie aplastiche sarebbero accompagnati da una diminuzione di pigmento biliare nel siero.

Per questo studio della concentrazione dei pigmenti biliari nel siero si è utilizzato recentemente con buoni risultati il metodo dell'*Icterus-Index*. Il sangue è prelevato per puntura della vena e mantenuto nell'oscurità fino alla coagulazione ed è centrifugato; il siero raccolto nella pipetta è comparato nel colorimetro con una soluzione campione di bicromato di potassio all'1 : 10.000, soluzione più pallida che il siero normale. L'ittero indice varia da 2 a 5 nei soggetti normali. Negli itterici la percentuale è superiore a 16.

***

Se noi dobbiamo giudicare la *colesterinemia negli itteri* per i casi che ci servirono nella glicemia sperimentale, dovremmo dire che l'aumento della colesterina non è costante (3 casi su 5) come del resto abbiamo osservato, in altri dosaggi.

Esiste a riguardo della colesterina un fatto assai trascurato nella indagine corrente e cioè la proprietà del fegato di scindere gli esteri colesterinici di modo che nella malattia dell'organo si perderebbe questa capacità e mentre nel sangue normale la proporzione tra colesterina libera e gli esteri colesterinici è di 1/4 e 3/4, rispettivamente negli epatopazienti questo rapporto

si modificherebbe in favore degli esteri. E un fatto da mettersi in rilievo è che queste *due modificazioni della colesterina* sono in rapporto col fegato sia *quantitativamente* come, in molti itteri, colesterina totale aumentata, sia *qualitativamente* come le oscillazioni del *rapporto colesterina libera: esteri colesterici*.

Nei due pazienti che in seguito descriviamo abbiamo fatto l'esplorazione sul sangue secondo è indicato nella tabella.

TABELLA IV.

N.	Cognome	Diagnosi	GLICEMIA SPERIMENTALE					Colest.	Prova di Galdi
			—	1/2 ora	1	2	3	0/00	
1	Gna... L.	Colecistite	1.07	1.60	1.10	0.75	0.75	1.20	+++
2	Mon... S.	Colecist te	1.28	1.42	1.61	1.28	1.03	2.20	++

Per le altre ricerche sia sulle urine che sulle feci come per i dati della semeiotica fisica rimandiamo al sunto delle storie cliniche.

Nel caso N. 1 l'azione del fegato sul glucosio e sui grassi, *glicopessia e adipopessia*, studiate per mezzo di due prove indirette: glicemia sperimentale e prova di Galdi ci hanno dimostrato un parallelismo nella sua alterazione e le indagini eseguite così sul sangue sono in perfetto accordo con gli altri segni di insufficienza epatica (subittero urobilinuria abbondante) e con i dati della semeiotica fisica: fegato aumentato di volume, punto cistico e punto di Sabatini dolenti.

Nel paziente N. 2, che non presentava segni chiari di insufficienza epatica la glicopessia è stata normale mentre la adipopessia insufficiente come dimostra la prova del Galdi.

La colesterina in questo caso è aumentata. La acetonuria sperimentale fatta secondo come abbiamo accennato è stata negativa.

Gna L., celibe, età 56 anni.

La madre del paziente ebbe nove gravidanze, le quattro ultime furono interrotte da aborto. Il P., terzogenito nato da parto regolare ebbe normale sviluppo.

Nell'infanzia soffrì rosalia e contemporaneamente disturbi gastro-intestinali da elmintiasi.

Tifo all'età di 15 anni che durò circa un mese e mezzo.

A 40 anni (17 anni fa) mentre lavorava in una birreria dove era impiegato da circa 2 anni, si accorse che le *urine* si erano fatte *giallo-scure*, mentre le *sclere e la cute* avevano un *colorito canario;* tali fenomeni erano stati *preceduti da inappetenza, astenia profonda, conati di vomito, dolorabilità all'addome specie alla zona cistica*. Dopo qualche giorno dall'insorgenza dell'ittero fu colto da *febbre* di modica intensità con massimo di 39° non preceduta da brivido, febbre che cadde per lisi dopo cinque o sei giorni. Il colorito giallo delle sclere e della cute durò intenso per due mesi circa per poi gradatamente scomparire, residuando però una lieve tinta subitterica alle sclere.

Il paziente asserisce che già da molto tempo prima di questo episodio aveva cominciato ad avvertire ripugnanza prima per i grassi e poi per la carne. È da notare che nel periodo che precedette l'infermità anzidetta, il paziente fece abuso di bevande alcooliche.

Nel 1921 insorsero disturbi dispeptici a tipo iposecretorio, accompagnati da stitichezza ostinata (fino a sette giorni), senso di dolorabilità alla zona epatica, senso di amaro alla bocca, specie al mattino. Alla fine del 1925 il paziente contrasse infezione malarica che fu curata col chinino.

Nel dicembre dello stesso anno le febbri malariche si ripeterono e contemporaneamente i dolori alla regione epatica si esacerbarono. Tali dolori s'irradiavano in alto verso l'ascella D, indietro verso i lombi; durante tali disturbi comparve intenso colorito itterico della cute e delle sclere; ebbe conati di vomito. Le feci, con muco scarso, conservarono il colorito normale. Diuresi scarsa.

All'E. O. è da notare la costituzione mediocre del paziente: statura (1,52) e peso (45,700) inferiori alla normale. Il colorito delle sclere e della cute leggermente itterico, pannicolo adiposo scarso e muscoli flaccidi. Si palpa qualche rara piccola ghiandola alla regione cervicale; numerose invece e più grosse si notano alle regioni inguinali.

Apparato respiratorio e cardiovascolare normale.

Addome leggermente tumido, dolorabilità alla regione epigastrica, e specialmente sul punto cistico.

Fegato: in alto alla V costola; deborda dall'arcata costale due cm.

Milza: in alto alla VIII costa e si palpa in basso a un dito dall'arcata.

Nel periodo d'osservazione il paziente ha presentato ancora senso di peso all'epigastrio e dolore vivo al punto cistico e punto epatico posteriore (Sabatini).

Non febbre, polso tra 60 e 70.

Peso netto 45,700; altezza 1,52.

Esami di laboratorio.

Es. urine: P. spec.: 1002; Albumina: ass.; Glucosio: ass.; Pig. bil.: ass.; Urobilina: pres.; Sedimento: normale.

Es. sangue: G. R.: 3,900,000; G. B.: 5600.

Resistenza globulare: Inizia: 0,45; Compl.: 0,35.

Diuresi: cmc.: 1300, 1700, 1000, 2100; p. sp.: 1002, 1005, 1012, 1006.

Feci a scibali, modica quantità di sangue.

R. W.: negativa.

Esame radiologico: Stomaco a sifone medianizzato, peristalsi regolare, piloro e duodeno regolare. *Colon spastico* in tutto il suo decorso con ptosi del trasverso, dolente sull'angolo D.

Come si ricava dalla storia clinica, si tratta di un paziente di costituzione debole che soffrì nell'infanzia un'*infezione tifoidea;* verso i 35 anni cominciò ad avvertire *ripugnanza per i cibi grassi e poi per la carne.* Negli anni successivi fece *abuso di bevande alcooliche* (fino a 4 litri di birra al giorno). All'età di 40 anni fu colpito da un *episodio francamente epatico* e per la sintomatologia che riferisce il paziente, deve essersi trattato di un *ittero infettivo* che si protrasse a lungo (due mesi circa) per declinare poi *lasciando però sempre una tinta subitterica nelle sclere* e senso di astenia.

A questi dati fondamentali negli ultimi tempi sopraggiunsero disturbi dispeptici (a tipo iposecretorio), stipsi accentuata e *dolore al punto cistico* con frequenti esacerbazioni.

Nel 1925 questa sintomatologia fu intensificata da un'*infezione malarica* (terzana benigna).

L'*esame obiettivo* ci dimostra il fegato leggermente aumentato di volume senza caratteri speciali, la milza palpabile ad un dito sotto l'arcata, punto cistico dolente costantemente alla pressione e punto epatico posteriore (Sabatini) dolente ad intervalli.

Questo quadro clinico ci induce ad ammettere una colecistite. Oltre al subittero per dimostrare la piccola insufficienza epatica concomitante abbiamo *le prove funzionali* che confermano ed asseriscono la suddetta insufficienza.

Glicemia sperimentale: francamente positiva.

Prova di Galdi: francamente positiva.

Urobilinuria: positiva.

Durante la degenza abbiamo ripetutamente osservato la presenza d'un dolore alla regione epigastrica, dolore al punto cistico, al punto epatico *posteriore* e al punto frenico destro. La cistifellea è stata intermittentemente dolente alla palpazione. Le feci erano solide, colorate e formate da piccole scibali.

Dopo circa un mese, durante il quale fu somministrata urotropina e solfato di magnesia (sol. 20 %), questi disturbi scomparvero.

M. S., 60 anni, ammogliato, fuochista.

Il padre del P. è morto, pare, per complicazioni insorte consecutivamente ad emorroidi. La madre è morta di bronchite cronica. All'età di 25 anni ebbe ulcere multiple che cicatrizzarono in una ventina di giorni. Ne residuò una adenite inguinale bilaterale che ebbe esito in suppurazione.

A 10 anni incominciò a soffrire di emorroidi che gli causarono dolori considerevoli e frequenti perdite di sangue. La malattia regredì spontaneamente, insorsero dopo parecchi anni ma successivamente disturbi che sono andati progressivamente crescendo. In primo luogo notò dolori articolari a volte vivissimi senza febbre e senza tumefazione, che si propagavano alternativamente a tutte le articolazioni. Attualmente l'articolazione più dolente è quella del ginocchio sinistro, tutte le altre sono anche modicamente dolenti.

Da un'epoca che il paziente non sa precisare, è comparsa una *dolenzia leggerissima* (senso di peso) all'*ipocondrio destro*. Circa due mesi fa improvvisamente, di notte, fu colto da *dolori vivissimi lancinanti,* alla suddetta regione con irradiazione al dorso ed alla spalla D. Ai dolori si unì subito febbre a 39°, cefalea, non vomito. Dopo circa 24 ore la febbre andò decrescendo insieme alla remissione del dolore e comparve un *colorito giallo delle mucose e della cute,* che divenne intenso, si mantenne per una settimana e poi diminuì residuando un colorito subitterico delle sclere tutt'ora visibile.

Le feci solo qualche volta sono più chiare del solito.

Una terza serie di disturbi su cui il paziente chiamò l'attenzione riguardano l'*alvo*. Da circa 15 anni presenta una *tendenza alla diarrea,* due o tre scariche semiliquide biancastre generalmente erano la norma. Non aveva dolori nè disturbi di sorta a carico dell'intestino. Tale stato ha subito un notevole aggravamento in questi ultimi due mesi. Il numero delle scariche ha raggiunto il numero di 10 a 12 nella giornata; le feci sono liquide, scure. Malgrado tale diarrea il P. non si lamenta di dolore all'addome; solo ha un leggero senso di nausea.

L'appetito si è conservato sempre. Non alito fetido, nè eruttazioni. Sovente forte meteorismo massimamente post prandiale.

Per tale diarrea, per la suddetta colica, per i disturbi articolari ha chiesto ricovero in Clinica.

Dall'*esame obbiettivo* di questo paziente ricaviamo: il colorito bruno pallido della cute e la tinta subitterica delle sclere e del palato membranoso. Denti in pessimo stato d'igiene e di conservazione.

Apparato respiratorio e cardio vascolare normale.

La palpazione superficiale non permette apprezzare nè dolori nè resistenza delle pareti.

Alla palpazione profonda dell'addome si riscontra un cordone duro che nella fossa iliaca sinistra corre dal basso in alto e da destra a sinistra perdendosi nell'ipocondrio dello stesso lato; esso è liscio, alquanto dolente, scarsamente spostabile, non si deforma con la pressione del dito. La percussione dà un suono basso su tutto l'addome.

Fegato: normale; milza: normale.

ESAMI DI LABORATORIO.

Resistenza globulare; Emolisi: inizia: 0,47; completa: 0,25.

R. W.: negativa.

Esame del sangue: G. R.: 3,750,000; G. B.: 6500; H. B. (Fleischl): 45.

Esame del succo gastrico (pasto di prova, pane e the). Dopo 30 min.: HCl libero: ass.; acidità t.: 0,25 ‰. Dopo 45 min.: HCl libero: ass.; acidità t.: 0,40 ‰. Acido lattico: ass.; R. Gunzburg: negativa.

Esame delle feci: abbondanti, pastose, di colore verde-scuro. In qualche zona tinte in sangue. Abbondante quantità di muco, resti vegetali.

All'esame microscopico si rileva: numerose fibre muscolari non digerite, resti d'amido libero e intracellulare. Nulla di notevole a carico della digestione dei grassi. Abbondante muco microscopico.

Esame radioscopico dell'apparecchio dirigente: negativo.

Nel periodo di osservazione la temperatura ha oscillato tra i 36 e 37°. Polso normale.

Il quadro clinico di questo paziente presenta a considerare tre elementi fondamentali: la diarrea, la crisi dolorosa all'ipocondrio destro, tipo colica epatica, seguita da ittero e per ultimo le artralgie.

Per brevità non possiamo estenderci nella discussione diagnostica, solo ricordiamo che il paziente con un pessimo sistema dentario era inoltre un forte bevitore e ciò può ben spiegare l'alterazione della mucosa gastrica provocata per gli alimenti mal preparati, per la masticazione insufficiente e per l'azione dell'alcool. La notevole diminuzione dell'acidità cloridrica e totale conseguente, ci aiutano ad interpretare la diarrea. Protratta per lungo tempo, l'azione di quel materiale abnorme sull'ultima porzione dell'intestino ha provocato in una costituzione debole e predisposta per tare ereditarie la colite cronica come l'esame delle feci fa logicamente presupporre (fibre muscolari non digerite, gran quantità di amido e muco microscopico e macroscopico).

Dopo che per lungo tempo questo pessimo stato gastro-intestinale ha persistito, due mesi or sono, appare *l'episodio di colica seguita da ittero* che lascia un lieve subittero delle sclere.

Arrivato a noi vogliamo stabilire in quanto sia leso il fegato e quanta partecipazione abbia nei disturbi di questo paziente.

Con questo orientamento abbiamo eseguita la *glicemia sperimentale* e constatata la insufficienza glicopessica del parenchima epatico.

La colesterinemia 2,20 %.

La prova di Galdi: a digiuno negativa. Provocata + + +. Acetonuria sper. (ingestione di 50 gr. di burro) negativa.

In presenza del risultato dell'esame del succo gastrico che depone per un forte deficit della secrezione cloridrica, abbiamo somministrato al paziente forti dosi di acido cloridrico e in pochi giorni i disturbi diarroici diminuirono notevolmente e la digestione delle carni e degli amilacei ritornò normale.

Tra le *prove basate sulla proprietà di determinate sostanze coloranti di essere eliminate*, se non esclusivamente, con gran prevalenza attraverso il *fegato*, la fenoltetracloroftaleina è una delle più usate in questi ultimi anni.

Rosenthal ha stabilito il metodo che dà i risultati migliori: iniezione della sostanza colorante per via intravenosa e ricerca di essa dopo 15° e 60° minuti nel siero. In un precedente lavoro abbiamo stabilito diversi tipi di *curve di ritenzione* dando prevalente importanza alla parte che va dal 15° minuto al 60° minuto per giudicare della capacità dell'organo o della sua attività compensatrice se esistono lesioni già conclamate clinicamente come cirrosi, itteri, cancro delle vie biliari, ecc.

Insistiamo ancora qui, che la prima parte della prova potrebbe bene essere indice della attività fagocitaria dell'endotelio epatico e solamente il tempo che va fino al 2° dosaggio è quello che ci darà più esattamente l'indice dello stato cellulare epatico.

Riportiamo i due seguenti casi che abbiamo seguito con questa prova e che accennammo già in una statistica pubblicata.

Il 1° P. è un cirrotico a lento decorso la cui ritenzione di colore contrasta

con la curva d'altri cirrotici con segni clinici più gravi che molto brevemente accenneremo.

Il 2° è un cancro primitivo delle vie biliari con esito letale visto in due periodi della sua evoluzione.

Ran. S., 56 anni, ammogliato.

Lo sviluppo è stato normale. Si nutrì sempre bene, però ha abusato delle bevande alcoliche (da 1 1/2 a 3 litri di vino al giorno). Negli antecedenti patologici esistono delle *malattie infettive* quali: polmonite, malaria, erisipela, e vaiuolo.

L'inizio della malattia attuale è fatta risalire dal malato a circa 25 giorni fa, quando ha incominciato a notare una sensazione *molesta di peso all'addome immediatamente dopo il pasto*. Non aveva vomito, ma eruttazioni. La *diuresi diminuì*. Il p. continuò a lavorare, ma di giorno in giorno notava che l'addome andava gradatamente aumentando di volume, che anche gli arti inferiori progressivamente si tumefacevano. Non aveva dolori di sorta. L'alvo era regolare.

All'esame obbiettivo dell'addome: cicatrice ombelicale stirata trasversalmente. Reticolo venoso visibile tipo porta. Timpanismo diffuso alla percussione dei quadranti superiori; ottusità nei quadranti inferiori a limite superiore concavo in alto che passa a cm. 3 sotto la ombelicale trasversa. Fluttuazione netta. Non palpabile fegato nè milza. I limiti superiori sono al 4° spazio e alla 7ª costa rispettivamente.

Il 30 marzo 1925 il p. è stato dimesso da questa clinica in condizioni di apparente buona salute.

Verso la fine di aprile fu sorpreso da un modico grado di astenia che è venuta in seguito accentuandosi.

In tale epoca il paziente si accorse che l'addome diveniva nuovamente tumido.

Il 10 di quello stesso mese fu colto da brivido intenso, cui seguì febbre alquanto elevata, e che persiste tuttora.

L'alvo è divenuto stitico.

Se noi esaminiamo l'andamento di questo ammalato e ricordiamo i dati ricavati dall'esame obbiettivo accettiamo la diagnosi di *cirrosi in periodo ascitico*. L'esame del liquido addominale estratto colla paracentesi ci rivela tutti i caratteri dei transudati: Rivalta negativa; albumina 12 ‰, peso specifico 1015, qualche linfocito e grosse placche endoteliate nel sedimento centrifugato.

La *diuresi* è assai irregolare, oscilla tra i 400 cmc. con peso specifico 1013, e 1300 con peso specifico 1010.

La eliminazione dell'urea stando il paziente a un regime poco ricco in albumine è tra 11,5 e 16 ‰.

Lo *stato del sangue* dimostra una diminuzione dei globuli rossi 4,180,000, emoglobina 75. In un secondo esame, dopo due mesi, presentava 3,850,000. Resistenza globulare: inizia a 0,45, è totale a 0,35. Azotemia 0,30 ‰. *Urobilinuria*, abbondante. *Glicosuria alimentare* positiva.

Prova dell'eliminazione dell'urea: nelle quattro ore seguenti all'ingestione di 10 gr. d'urea ne sono stati eliminati 4 gr.

Prova della fenoltetracloroftaleina: dopo 15 minuti si trova in circolo il 40 % di colore, dopo 60 minuti la percentuale è discesa al 12 %.

La prognosi che dobbiamo fare in questo paziente che arriva in clinica per seconda volta con segni d'un modico versamento addominale a tipo transudato e con segni d'insufficienza epatica è ancora relativamente buona.

Sebbene due mesi or sono nella prima degenza in clinica durante un periodo in cui lo stato generale era più fortemente compromesso la prova della fenoltetracloroftaleina ha dato dopo 15 minuti 14 % e 19 dopo 60 minuti, (periodo ascitico); oggi vediamo che in una nuova crisi, il risultato è cambiato. *La*

curva dell'eliminazione ci insegna che il fegato è capace di reagire. Dimostra una lesione (forte ritenzione 40 %) però compensata e di ciò è indice la forte discesa della percentuale, fino al 12 % tendendo così ad arrivare alla normale (0 %). Ricordiamo che il fegato normale per passare dall'8 % (percentuale dei 15 primi minuti) al 0 % ha bisogno di 45 minuti. Ora l'eliminazione in questo stesso tempo è stata nel nostro paziente di quasi il doppio (da 40 % è discesa a 12 %).

In casi con andamento più rapido abbiamo avuto ritenzioni come nel p. Bat. Paolo: 18 %, 35 %.

Le alterazioni delle funzioni si estendono ad altri organi come si vede dalla f. renale, però attenendosi al modo facile con cui il nostro p. supera la crisi d'ascite, lo stato generale ancora assai valido ed il risultato della fenol-tetracloroftaleina così interpretato d'accordo con l'altre osservazioni cliniche, ci autorizzano a stabilire una prognosi non grave.

Aggiungiamo i dati principali della storia clinica, che tratta l'andamento di un cancro primitivo delle vie biliari; vedremo ancora così come con l'*aggravamento dei sintomi, la ritenzione del colorante fenoltetracloroftaleina si fa più intensa specialmente nel tempo che segue i primi 15 minuti*

Deg. M., 55 anni, 10 agosto 1925.

Un anno e 1/2 fa cominciò a notare una leggera colorazione gialla alle sclere, inoltre inappetenza e contrarietà per ogni genere di cibo. Dopo un mese fu visitata da un sanitario il quale notò una epatomegalia. Fu tenuta per vari mesi a dieta lattea ed in questo periodo la paziente dimagrì di circa 21 kg.

Dopo sei mesi insorse una colorazione giallo-scura, ed un forte prurito in tutto il corpo, alla sera notò qualche leggera elevazione febbrile.

Ha avuto ad intervalli dolori diffusi all'addome con irradiazioni alla spalla. Soffre di stitichezza.

I suddetti disturbi si sono mantenuti pressochè invariati da circa un anno; l'appetito le è ritornato completamente da circa otto mesi, e non pare che dopo la diminuzione di peso già notata, l'inferma sia andata soggetta ad ulteriore deperimento.

L'urine sono state sempre di colore oscuro e le feci quasi sempre scolorate.

E. O. Stato di nutrizione notevolmente scaduto. Cute bruna con tinta giallo-verdastra. Sclere intensamente itteriche. Lieve edema pre-tibiale.

Addome: notevolmente aumentato di volume con cicatrice ombelicale sporgente. L'aumento di volume è più manifesto a carico della metà destra. Reticolo venoso appena accennato alle regioni laterali e alla regione epigastrica. La corrente sanguigna decorre dall'ombelico verso l'epigastrio. Esiste liquido libero nel cavo peritoneale che giunge in posizione quasi supina a 3 dita sotto l'ombelico.

Fegato alla V costola; in basso giunge fino alla cresta iliaca indi il margine si dirige obliquamente in alto, passa a due dita al disopra dell'ombelico e poi con ampia curva a concavità in alto si dirige verso l'arco costale che raggiunge sul prolungamento dell'emiclaveare. Altezza massima 28 cm. La superficie è dura e dà l'impressione di essere finemente granulosa, si apprezza un solco che segue una linea che va dall'ombelico all'incrocio dell'ascellare anteriore con l'arco costale, di D. Il margine è duro, liscio e indolente.

Milza: VIII costa sull'ascellare media; in basso giunge all'ombelicale. Altezza massima 20 cm. Sup. dura, liscia, margine arrotondato, duro. Anteriormente la milza si congiunge col lobo sinistro del fegato.

App. linfoghiandolare: numerosi piccoli gangli bilaterali, all'inguine, alle ascelle e alle regioni latero-cervicali.

RICERCHE DI LABORATORIO IN RAPPORTO COLLA FUNZIONE EPATICA.

P. delle Fenoltetracloroftaleina (1) .	15 % - 15 % - 10 %	15 % - 25 % - 18 %
Reazione Hymans Van den Bergh . .	Diret. Pos. Pront.	Diret. Pos. Pront.
Glicosuria alimentare	tracce minime di glucosio	(2)
Pigmenti biliari nelle urine . . .	presenti +	Presenti % % %
Urobilina nelle urine	presente +	Tracce
Stercobilina	presente +	Presente +

(1) I dosaggi sono fatti col colorimetro di Rosenthal dopo 15,60 e 90 minuti dalla iniezione di sostanza colorante nella proporzione di 5 millg. per chilo di peso del paziente.
(2) I vomiti frequenti impediscono la somministrazione al glucosio.

Per brevità lasciamo di trascrivere tutti i particolari che sono nel diario di questo paziente; ricordiamo solo lo stato nei due periodi in cui la prova è stata realizzata.

Nel primo periodo del 10 agosto al 24 agosto (peso del p. Kg. 46,500) l'appetito è conservato. Insorgono modici dolori addominali. L'ittero si mantiene invariato.

L'alvo è stitico, le feci cretacee. Il liquido ascitico arriva a tre dita sotto l'ombellico e la circonferenza addominale massima è di 91 cm.

La diuresi ha oscillato tra i 350 cm. con peso specifico 1012 e 1000 cm. con peso specifico 1008, non si osserva nulla di notevole nelle urine. Pressione arteriosa al R. Rocci mm. 60.

Puntura esplorativa dell'addome: liquido limpido, nettamente itterico.

Rivalta: negativa. P. Specif. 1020, alb. 20 %. Sedimento: numerosi linfociti, parecchie emazie; abbondanti cellule endoteliali, in gran parte alterate.

Nel *secondo periodo* si presentano i segni dell'aggravamento, insorge anoressia, vomiti e diarrea. La diuresi diminuisce, a giorni è scarsissima.

L'addome aumenta di volume e la circonferenza massima arriva a 94 cm., il peso del p. è arrivato a Kg. 49.

Appaiono edemi agli arti inferiori. Persistono i dolori addominali.

Paracentesi; si estraggono 4100 cmc. di liquido con gli stessi caratteri del precedente.

Il fegato si palpa ad un dito sotto l'ombelicale trasversa e la milza raggiunge quest'ultima linea.

Oltre al parallelismo che esiste tra ritenzione del colorante e l'aggravarsi del male dobbiamo aggiungere ciò che non di rado abbiamo visto, e cioè che la *glicosuria alimentare* non porta nessun contributo nell'indagine sull'esplorazione funzionale del fegato. Questo è uno dei casi d'insufficienza epatica con reperto anatomo-patologico positivo che danno una prova della glicosuria alimentare negativa. In quanto alla *reazione d'Hyman Van den Bergh*, possiamo dire che la diretta positiva pronta accompagna sempre gli itteri meccanici come nel caso nostro (cancro del cistico ed epatico), però succede a volte di trovare dei risultati assai dubbi principalmente quando si tratti di itteri intensi e che durano da qualche tempo. Nel caso che portiamo ad esempio era prontissima al prodursi e del carattere meccanico dell'ittero nessun dubbio può lasciare il reperto anatomo-patologico che dimostra l'occlusione delle vie biliari.

La *stercobilina* che giornalmente si ricerca per conoscere il passaggio della bile all'intestino può darci dei risultati falsi, come nel nostro caso in cui l'it-

tero era intensissimo e nulla passava per le vie biliari. Il cateterismo dell'epatico e coledoco tentato al tavolo anatomico fu impossibile, però bene poteva la bilirubina arrivare a lume intestinale attraverso la parete delle anse impregnata dal pigmento biliare. Dobbiamo eliminare anche prima di accettare questa ipotesi la eventuale presenza dei fini condotti accessori che sebbene rari possono a volte portare un afflusso biliare che darà la reazione della stercobilina positiva.

In questi casi è utile *l'esame qualitativo delle feci in rapporto coi grassi* che ci insegnerà il grado della saponificazione (azione dei sali alcalini; taurocolato e glicocolato di sodio) e dell'assorbimento dei grassi. Mentre l'aumento dei grassi neutri nelle feci può essere tanto dipendente d'un deficit pancreatico che biliare, l'aumento degli acidi grassi parla in favore di una insufficienza biliare più o meno accentuata. L'assenza dei suddetti sali alcalini è rivelata da una saponificazione insufficiente.

* * *

Non abbiamo intrapreso sistematicamente lo studio del *metabolismo azotato* in rapporto con le malattie del fegato, però non vogliamo lasciare di fare qualche accenno su questo punto che tanto ha occupato i ricercatori e che tanto poco ci serve nella indagine sull'esplorazione funzionale epatica. Ciò è dovuto ancora alla diversità di criteri e alla inesattezza dei metodi usati.

Questo studio deve avere per base l'indagine esatta delle variazioni degli elementi costituenti *l'azoto non proteico del siero* e tra questi *dell'urea* in primo luogo che forma il 75 e 90 % della quantità totale di questi corpi azotati.

Quando si fa il dosaggio dell'urea nel siero libero delle sostanze albuminoidi, utilizzando *l'ipobromito*, avviene scomposizione dell'ammoniaca e di altre sostanze: aminoacidi, acido urico, creatinina, ecc., che vengono ad aumentare col loro azoto il volume dell'azoto ureico. Questa speciale proprietà dell'ipobromito è trascurabile quando agisce con sieri appartenenti a pazienti renali, però l'errore può essere grande nelle malattie del fegato in cui la diminuzione dell'urogenesi e l'aumento dell'azoto ammoniacale e degli aminoacidi e d'altri prodotti azotati può essere notevole.

Per evitare in parte questo inconveniente principalmente quando si agisce con le urine alcuni utilizzano l'acido fosfotungstico che precipita l'ammoniaca, altri ricorrono al metodo dell'ureasi e pochi al xantidrolo.

Il *metodo dell'ureasi* è assai esatto però essendo basato sulla trasformazione dell'urea in ammoniaca e successivamente dosaggio di questa coi metodi comuni trattandosi di epatici in cui l'equilibrio azotato è generalmente rotto, il metodo diventa più o meno deficiente. Sarà necessario sempre in questi casi di dosare allo stesso tempo l'ammoniaca preesistente nel siero per correggere i risultati.

Più esatto per dosare l'urea è precipitarla col *Xantidrolo;* con questo metodo si forma un composto insolubile: la dixantilurea o ureina che ha un peso molecolare sette volte più elevato. Per pesate differenziali si conosce la quantità dell'urina e da questa si calcola l'urea. Assieme al valore esatto di

questo elemento nel sangue è di capitale interesse conoscere l'azoto totale non proteico per così avere un indice del metabolismo azotato negli epatopazienti, indice che secondo i casi può essere bene completato con il dosaggio di altri elementi dell'azoto non proteico: ammoniaca, creatinina, aminoacidi, acido urico, colina, ecc.

Potrà questa indagine a volte lunga essere poco pratica per le necessità della diagnosi, però sarà sempre di grande aiuto quando si tratti di giudicare l'efficacia d'un regime dietetico a cui sia sottoposto un epatico od altro paziente con disturbi del ricambio.

*
* *

Per non cadere nelle critiche esagerate *non dobbiamo esigere nè aspettare dalla esplorazione funzionale epatica più di quello* che logicamente può dare: primo perchè non esistono ancora idee chiare sulla fisiologia dell'organo, e secondo per le difficoltà dei metodi a volte inesatti a volte non pratici, e a volte male indirizzati. L'esame clinico, la semeiotica fisica, sarà ancora la base della diagnosi e l'esplorazione funzionale verrà a confermarla e deciderla su una o l'altra di due ipotesi ragionalmente fatta; oppure verrà a darci una idea dell'andamento del male quando sia fatto l'esame comparativo di prove successivamente eseguite in periodi diversi della malattia.

Quanto al criterio clinico se i sensi del medico sono stati insufficienti per creare logicamente una diagnosi di presunzione, possiamo dire che allo stato attuale l'esplorazione funzionale non risolverà il problema diagnostico.

In base al ricco materiale che in due anni ci è stato dato di osservare e studiare in questo Istituto di Clinica Medica e guidati dall'orientamento eminentemente realista del nostro maestro prof. Ascoli, *consideriamo che la esplorazione funzionale epatica* può essere affrontata per le necessità della clinica:

1) Utilizzando il massimo di ricerche sul sangue che è l'elemento come già accennammo che dà maggiore esattezza ai risultati.

2) Servendosi in queste ricerche del massimo di metodi diretti.

3) Scegliendo il minimo delle indagini che unite possano darci un'idea globale, esatta, dell'attività dell'organo.

4) Che l'esplorazione funzionale può essere guidata da una idea base uniforme, modificabile poi nei singoli casi colle conoscenze classiche che esistono sull'argomento. In un ittero, per esempio, sarà da studiare in primo luogo la funzione biliare; come è la ritenzione dei pigmenti e sali biliari, come avviene la sua eliminazione sia nel contenuto duodenale sia nelle urine e nelle feci; poi potremo utilizzare altre prove che ci daranno una idea più completa dello stato epatico: tale l'azoto dell'urea, azoto totale non proteico, colesterinemia libera e totale, glicemia sperimentale ecc. e decidere così il carattere «statico» o «dinamico», «reticolo endoteliale» (Aschoff) od «epatogeno», «benigno» o «grave» dell'ittero.

Se invece si trattasse di un litiasico sarà dalle alterazioni del metabolismo sia dei grassi (colesterinemia in primo luogo) che azotato che dovremmo

cominciare; e completarle, con lo studio radiologico, utilizzando le proprietà di certe sostanze come il bromuro di stronzio (Sabatini e Milani), tetrabromofenolftaleina ecc. di essere eliminate per la bile e rendere evidente la cistifellea sotto lo schermo radiografico. Potrà dirigersi ancora l'indagine su altri elementi del metabolismo, tali la colina, glicolina, acido urico, ecc. La prova di Meltzer-Lyon ci sarà utile sia per conoscere le modificazioni della composizione chimica della bile, sia per risvegliare nelle litiasi latenti accessi di colica epatica.

Se si trattasse di decidere sull'origine renale e biliare d'una crisi dolorosa potrà essere la bilirubinemia un elemento di valore per la diagnosi differenziale. Inoltre l'ipocalcemia, l'eosinofilia e la leucopenia potranno informarci su la presenza d'una eventuale colica epatica pseudolitiasica d'origine anafilattica. (Parturier, Alessandrini, Poletti e Re).

5) *La funzionalità epatica può essere in linea generale globalmente stabilita studiando:*

a) Lo *stato della funzione biliare:*

Nel sangue: variazioni della bilirubina e colesterina totale.

Nelle urine: pigmenti biliari, sali biliari, urobilina.

Nelle feci: pigmenti biliari, stercobilina, dosaggio dei grassi totali.

Esame microscopico in rapporto coi grassi (grassi neutri, acidi grassi e saponi).

b) Lo *stato del ricambio del glucosio:* glicemia sperimentale.

c) Lo *stato del ricambio azotato* (nel siero): azoto ureico (met. del Xantidrolo) e azoto totale non proteico.

d) Lo *stato del ricambio dei grassi:* colesterina libera. Rapporto colesterina libera e colesterina totale. Rapporto colesterina totale e grassi totali.

e) Lo *stato del tempo di coagulazione e di emorragia.* Determinazione del fibrinogeno.

Per quanto riguarda alla *fisiologia del fegato,* possiamo aggiungere che la cellula epatica ha un'attività propria; assimila e disassimila. Di questo modo le svariate sostanze che arrivano all'organo per il sistema Porta ed arteria epatica sono trasformate e di là le numerose funzioni descritte. Non esisterebbero funzioni più o meno resistenti; si tratta invece di sostanze la cui composizione chimica è più o meno facilmente trasformabile in quella attività della vita cellulare. Però l'*errore sta nel far consistere tutta la fisiologia epatica nella sua cellula.* Tra questa e la corrente sanguigna esiste la fine parete del capillare, l'endotelio (non solo la cellula di Kupffer) che provvisto d'attività propria (Ghiron e Re), d'una maggiore o minore permeabilità, modificata per circostanze speciali (infezioni, intossicazioni, bloccaggio per sostanze inerti, ecc.) hanno una non scarsa importanza nella funzione normale dell'organo.

Attività endoteliale e attività cellulare coordinate danno l'armonia della funzione. Lesa una, l'altra ne risente secondariamente quando lo stato abnorme persiste. Di modo che nella fisiologia patologica del fegato dovremmo considerare sempre più questa ripercussione dei *due grandi sistemi epatici: endoteliale e cellulare,* la cui azione sugli elementi che arrivano col sangue è in primo luogo influenzata per la via umorale (riflessi endocrini epatici) e per il sistema nervoso vegetativo.

III.

Clinica Medica Generale della R. Università di Torino.
Direttore: prof. Ferdinando Micheli

Coma uremico, coma diabetico, coma epatico.

Differenze e affinità chimico-biologiche nei vari tipi di coma umano.

Dott. Carlo Cipriani.

(Continuazione e fine; v. num. precedente)

Ricambio delle albumine nell'insufficenza epatica.

Riguardo alle albumine il fegato ha fra gli altri il compito, come abbiamo detto di disamidare gli aminoacidi (funzione aminoacidolitica) e di trasformare le scorie azotate inutilizzabili per l'organismo in urea, prodotto pressochè innocuo per l'organismo. Con l'asportazione totale del fegato, Bollmann, Mann e Magat, riscontrarono un aumento degli aminoacidi nel sangue, mentre l'urea diminuisce se si lasciano i reni e rimane invariata se si asportano anche i reni (v. anche Perroncito, Burchio).

Riguardo all'urea del sangue e dell'urina ed ai rapporti azotemici e azoturici negli epatici le mie ricerche hanno dimostrato che talora, in gradi avanzati di insufficenza epatica vi può essere una quantità discreta d'urea tanto nel sangue che nelle urine; non vi è cioè sempre una grave incapacità all'ureogenesi.

Io ho dosato nel sangue l'azoto incoagulabile e l'urea (col metodo dell'urease e del xantydrol) in varii casi clinici di insufficenza grave del fegato e di coma epatico. Ho constatato che i valori dell'azoto incoagulabile totale sono in generale mediocremente elevati, specie nel coma epatico, ma alcune volte anche di assai poco aumentati o anche normali. I valori dell'azoto ureico sono in generale piuttosto bassi, specie in proporzione a quelli dell'azoto incoagulabile, così che l'azoto non ureico risulta per lo più superiore alla norma. Non mancano però casi in cui, tanto l'azoto ureico che l'azoto non ureico, si discostano poco o nulla affatto dai limiti della norma.

I forti aumenti di azoto incoagulabile riscontrati nell'atrofia giallo acuta sono quasi concordemente ricondotti ad una concomitante insufficenza renale che per lo più ha una base anatomopatologica evidente (Rowntree, Marshall, Chesnen, Morel e Mouriquand, Letulle, Greene). Io ne ho osservato un caso molto interessante con azotemia a 217 mmgr. % ed un'alta percentuale di azoto ureico dell'urease, in cui i sintomi clinici a carico dell'urina erano scarsi ma in cui vi era il reperto anatomico di una gravissima nefropatia col tipo prevalente di nefrite interstiziale acuta. Il comportamento chimico del sangue in questi casi, con insufficenza renale ed epatica, finisce coll'avvicinarsi al comportamento dei casi con uremia vera che arrivano lentamente allo stadio terminale, nei quali, come abbiamo visto, all'insufficenza renale si asso-

cia l'insufficenza epatica: nell'un caso l'insufficenza epatica è primitiva, nell'altro secondaria alla ritenzione renale. Naturalmente tutte le gradazioni d'insufficenza renale possono presentarsi nei varii epatici in Clinica, specie se oltre alla malattia epatica preesisteva una nefropatia cronica.

Anche riguardo all'aminoacidemia le ricerche eseguite con moderni metodi di dosaggio hanno stabilito che l'aumento degli aminoacidi nel sangue può non essere nè notevole nè costante, anche in malattie epatiche diffuse e gravi (recentemente col metodo Folin, Greene, Isaac, Feinblatt e Shayuro), benchè l'aminoacidemia sia indubbiamente di frequente elevata negli epatici. Più frequentemente ancora, ma pure non costantemente, vi è aumento dell'aminoaciduria, aumento che si può riscontrare anche in altre condizioni morbose (diabete, cachessia) che non presentano poi alterazioni epatiche istologiche e che dovrebbe in tali casi essere imputato ad alterazioni epatiche funzionali (Monceau).

Già del resto le fondamentali ricerche di Micheli e Micheli e Borelli avevano dimostrato che anche in condizioni di insufficenza grave del fegato con profonde e diffuse lesioni anatomiche, come nella cirrosi epatica avanzata, alcuni aminoacidi somministrati possono essere disamidati completamente ed anche assimilati (non aumento dell'ammoniaca e dell'azoto totale).

I casi come quelli cui accenna Siebech con fortissimo aumento dell'azoto incoagulabile che risultò quasi totalmente costituito di azoto di aminoacidi, devono ritenersi, almeno con moderni metodi di dosaggio degli aminoacidi, abbastanza rari, secondo i dati che riferiscono generalmente gli autori sull'aminoacidemia negli epatici (Isaac). È intuitivo però che il concomitare di una ritenzione renale può rendere più evidente il reperto di aumento dell'aminoacidemia.

Nelle urine ho osservato che il rapporto azoturico è di solito molto abbassato; tuttavia le quantità d'urea eliminate giornalmente possono essere sempre discrete anche nei giorni immediatamente precedenti la morte.

L'abbassamento del rapporto azoturico è in buona parte dovuto all'aumento dell'azoto ammoniacale, il quale per sè non esprime un'insufficenza dell'ureogenesi ma, come dirò, il bisogno di alcali dell'organismo e del rene per eliminare i radicali acidi. Riguardo alle urine è da tener conto in questi casi anche del digiuno in cui si trovano spesso ad essere questi ammalati, che per sè abbassa il rapporto azoturico sopratutto per l'eliminazione di una grande quantità di azoto ammoniacale.

Come l'abbassarsi del rapporto azoturico non è proporzionale alla gravità dell'epatopatia, così anche si può dire che non esiste in modo costante una spiccata differenza dei rapporti azoturici degli epatici rispetto a molti altri ammalati gravi a quasi completo digiuno.

In alcune condizioni, come nell'avvelenamento da fosforo e nell'atrofia giallo-acuta avviene anche in vivo un'autolisi epatica e fenomeni di autolisi tossica probabilmente anche in altri tessuti con produzione abnorme di albumose e aminoacidi; e quindi cresce la possibilità di aumento dell'aminoacidemia e aminoaciduria. A ciò è legato in parte sempre l'aumento dell'aminoaciduria negli epatici, la cui costanza però, come abbiamo detto, non è assoluta e i

valori massimi non in rapporto alla gravità dell'insufficenza (Bith). A ciò è legata anche la presenza e la precipitazione della leucina e tirosina nell'urina nell'atrofia giallo-acuta e in generale nelle gravi insufficenze epatiche. Ricerche ampie hanno tuttavia dimostrato che la precipitazione di questi aminoacidi nel sedimento urinario è in parte indipendente dalla loro quantità ed in relazione alla quantità di altre sostanze che favoriscano la solubilità di questi aminoacidi; i metodi per metterli in evidenza possono far riscontrare leucina anche in casi in cui certamente l'epatopatia non è al centro del quadro morboso (tifo, anemia perniciosa, leucemia, ecc.) o non si ritiene accompagnata da una grave insufficenza come nell'ittero catarrale. Vi è in fondo indipendenza tra quantità di leucina e tirosina nelle urine e gravità dell'insufficenza epatica; la dipendenza sembra maggiore coi fenomeni d'autolisi nell'organismo.

Tanto per la questione della disamidazione degli aminoacidi che per l'ureogenesi restano quindi due possibilità: o ammettere che il parenchima epatico, funzionante anche in piccola o piccolissima parte, possa adempiere a queste funzioni, o ammettere che normalmente e in molti casi patologici tali funzioni, specie l'ureogenesi possano essere compiute sufficentemente in altri tessuti dell'organismo, concezione quest'ultima per la quale vi sono ormai numerose ricerche sperimentali favorevoli (Lumbroso, Scaffidi, Perroncito, Sunzeri, Cance, Lunch, Artom, ecc.). Ed intanto resta stabilito che dal lato di queste funzioni non si può trovare la spiegazione della gravità per l'organismo dell'insufficenza epatica.

Anche le ricerche nell'urina della cistina, della creatina, (l'urina normale conterrebbe solo creatinina) dei derivati chetonici, dell'acido ossalico, dell'acido lattico in abnorme quantità o di aminoacidi genericamente abnormi (Buscaino), o diminuzione dell'acido glicuronico non risulta che abbiano significato più conclusivo (Castaigne, Monceau, Isaac).

Sull'aumento dell'azoto indializzabile nell'urina nei cirrotici, dovuto a grosse molecole non demolite dal fegato, non vi sono esperienze abbastanza ampie (Monceau).

L'intricata questione della biligenesi epatica ha avuto con le felici ricerche di Mann e Magat un nuovo contributo, essendo stato riscontrato che dopo asportazione del fegato e dell'intestino aumenta la bilirubinemia (anche in reazione diretta). Benchè dal lato clinico la patogenesi e il significato degli itteri e i rapporti dell'ittero con l'insufficenza epatica abbiano avuto recentemente un ampio studio e originali ricerche (Zoia, Pietra), pure i rapporti della secrezione biliare con le altre funzioni del fegato e in ispecie con la funzione disintossicante non sono completamente chiariti: si può dire in generale che anche la grave ritenzione di pigmenti e di sali biliari solo in casi singoli rappresenta causa di coma e di morte, per lo più in via indiretta, specialmente per discrasia emorragica e per marasma, ed in condizioni morbose in cui la lesione fondamentale è extraepatica. Certamente non di raro la ritenzione biliare grave, impedendo l'eliminazione di veleni che normalmente avviene con la bile col circolo enteroepatico e unendosi a fatti infiammatori delle vie biliari intraepatiche, può portare ad una profonda alterazione

della cellula epatica per cui viene ad associarsi una vera insufficenza delle più importanti funzioni epatiche e più che tutto della funzione svelenante.

Insufficenza epatica e acidosi.

È generalmente riconosciuto che le ossidazioni normali degli acidi grassi e degli aminoacidi che possono dar origine ai corpi chetonici avvengono abitualmente col concorso di ormoni epatici. Si ammette che la chetosi risulti dall'abolizione o imperfezione di una funzione epatica, disturbo che può essere isolato o associato all'insufficenza delle altre funzioni del fegato e si citano varii casi di coma in ammalati di fegato con acetonuria (Labbé e Bith, Labbé e Baumgarten, Labbé, Hutinel e Nepveux, Aubertin e Legrain); in alcuni dei casi però esisteva glicosuria per cui può almeno sospettarsi la coesistenza di un'insufficenza pancreatica. Anche l'acetonuria delle gravide (Le Lorier), di cui è nota la facilità delle lesioni epatiche, è ricordata per sostenere l'importanza del fegato nell'acetonemia.

La chetosi legherebbe dunque l'insufficenza epatica al diabete grave. Ma per spiegare tutte le osservazioni cliniche bisogna sempre ricorrere all'ipotesi della dissociazione delle funzioni epatiche, perchè numerosi casi dimostrano che la chetonuria e chetonemia in ammalati con gravi lesioni anatomiche del fegato è tutt'altro che frequente e raramente intensa. Tale nella cirrosi epatica ad esempio, secondo le mie osservazioni. Nell'ittero grave stesso secondo Colombe e Denisot non è costante (secondo Labbé perchè la lesione è prevalentemente renale).

L'ammoniuria ch'è di grado elevato e costante nelle gravi insufficenze epatiche, depone, come abbiamo detto, per un'abnorme produzione di radicali acidi nell'organismo che devono essere neutralizzati. Nel singolo caso naturalmente nella necessità della produzione dell'ammoniaca entra variamente in gioco il digiuno con la mancanza d'introduzione di basi che possano servire a neutralizzare i radicali acidi, ed anche entra in gioco la tendenza alla formazione di edemi ed il progredire del versamento ascitico nei cirrotici con la sottrazione di sali e di basi disponibili per il rene.

Se a parità di altre condizioni l'ammoniuria depone per un eccesso di acidi da eliminare, solo però con l'esame dell'acidità attuale del sangue e della riserva alcalina si può sapere se esiste uno stato di perturbazione dell'equilibrio acido basico dei mezzi biologici.

Le ricerche sugli epatici dimostrarono che le condizioni della riserva alcalina possono essere molto variabili e spesso non in dipendenza con la gravità della forma (Witney, Poggio, Adler, D'Arbela). Io ho effettuato negli anni 1924-25, 1925-26 e 1926-27 ricerche sugli epatici gravi e sul coma epatico determinando nel sangue la riserva alcalina il Ph e l'azoto non ureico e nelle urine l'ammoniuria i rapporti azoturici, il Ph e l'acidità titrimetrica, ecc. Potei convincermi che negli epatici possono manifestarsi le più gravi fenomenologie cliniche dell'insufficenza epatica, anche senza che nel sangue vi sia una notevole modificazione della riserva alcalina od un abbassamento del Ph che tuttavia in certi casi esistono ed anche spiccati. Nelle urine si notava costantemente un'accentuata ammoniuria. Vi era dunque produzione di acidi

ma questi spesso venivano eliminati rapidamente dal rene, prima ancora di determinare una riduzione della riserva alcalina o trovavano delle basi nell'organismo a cui combinarsi senza intaccare i bicarbonati.

In un caso potei seguire con numerosi esami di sangue successivi, l'aggravamento ed il manifestarsi di un quadro gravissimo d'insufficenza epatica, con incoscienza completa protrattasi oltre quarantotto ore, e fenomeni convulsivi alternati a periodi di sopore, e successivamente la ripresa della coscienza e del sensorio e il miglioramento dello stato generale con scomparsa quasi totale dei gravi fenomeni d'insufficenza epatica. Nel sangue esisteva, durante il coma, una diminuzione mediocre della riserva alcalina (cm. 41) ma l'acidità attuale era tuttavia già leggermente abbassata (7.2). Esisteva quindi uno stato di acidosi scompensata con poca riduzione della riserva alcalina, scompenso dovuto probabilmente al torpore dei centri regolatori dell'equilibrio acido basico intossicati. Esisteva un modico aumento dell'azoto incoagulabile e dell'azoto non ureico; nelle urine per contro l'azoto non ureico (anche quello non ammoniacale) era moltissimo aumentato. Fatto interessante, con la scomparsa della grave sintomatologia nervosa la riserva alcalina restò pressochè immodificata mentre il Ph ritornò verso la norma e l'azoto incoagulabile e non ureico subirono una leggera diminuzione. Giustificare i fenomeni comatosi e la diminuzione dell'alcalinità attuale come conseguenza dell'aumento dell'azoto incoagulabile e quindi di fenomeni di deficenza renale, non sembra logico, dato che l'aumento era leggero, ma tuttavia l'osservazione pare che dimostri il gioco dell'insufficenza renale nella ritenzione dei prodotti tossici che producono la fenomenologia del coma epatico.

Dalle mie ricerche complessivamente risulta che grave insufficenza epatica, coma epatico e morte per insufficenza epatica, come possono avvenire senza grande aumento dell'azoto incoagulabile così anche senza modificazioni notevoli dell'alcalimetria del sangue e che le gravi manifestazioni morbose devono riferirsi ad un'insufficenza del potere svelenante del fegato: l'avvelenamento dei centri regolatori spiega la diminuzione del Ph che talora si verifica anche senza grande riduzione della riserva alcalina.

Anche nel coma epatico ho riscontrato talora profonde perturbazioni dello stato minerale del sangue.

Potere svelenante del fegato.

Se però, sopratutto per esclusione, si può ritenere che l'insufficenza epatica pura sia causa di morte in quanto vengono meno i poteri svelenanti del fegato, le nostre nozioni sulle sostanze che, non fissate o non rese innocue dal fegato, sono causa delle più gravi manifestazioni morbose, sono molto incomplete. Vi sono numerosi studi sul potere svelenante del fegato verso i più svariati tossici (cocaina, curaro, stricnina, ed altri alcaloidi, arsenico, mercurio, ecc.) ed alla diversa tossicità di tali sostanze secondo la via d'introduzione ed a seconda che la sostanza deva o meno passare prima dal fegato. È ritenuto generalmente che il fegato oltre che trattenere dentro di sè spesso le sostanze tossiche (organotropia), compia scomposizioni e legami tra prodotti tossici ed altre sostanze, come con l'acido glicuronico e solforico cui

abbiamo accennato a proposito dell'uremia, e sia questo uno dei meccanismi svelenanti. Anche i veleni batterici e parassitari sembra che subiscano nel fegato delle scomposizioni e dei legami che li rendono se non innocui, almeno meno nocivi all'organismo. Sulla ricerca di questo potere svelenante del fegato sono basate alcune prove della funzionalità epatica. Tali la mancanza di aumento dell'acido glicuronico nelle urine dopo somministrazione di canfora (Roger e Chiray, Frey, Schmid, Lorenzani, Capezzuoli e Padoa, Dossena, Sabatini), o la deficenza di aumento d'eliminazione di acido solforico dopo somministrazione di guaiacolo, o l'eliminazione del chinino (Händel, Hecht e Nobel, Von Noorden).

Io ho ricercato in varii casi di insufficenza epatica grave e di coma epatico la presenza di fenoli liberi nel sangue coi metodi indicati da Becher per l'uremia, ed ho potuto constatare in casi di coma epatico la presenza di fenoli liberi nel sangue, come nell'uremia e nel coma uremico, sempre però riducendo a un decimo il volume del distillato del siero non idrolizzato. I risultati non furono tuttavia costanti e proporzionali alla gravità dei casi, onde propendo a credere che anche i fenoli liberi possano ritenersi solo un aspetto dell'insufficenza epatica, ma non la misura del grado dell'insufficenza o la causa diretta dei fenomeni morbosi clinici.

Neppure le esperienze di fisiopatologia sperimentale ci portano in questo punto risultati concordi. Mentre le ricerche di Pelkan e Whipple in animali con gravi lesioni epatiche sperimentali fecero constatare, per mezzo della somministrazione di p creosolo, un abbassamento del potere di coniugazione con l'acido solforico e glicuronico. Mann e Magat nelle loro recenti esperienze constatarono che tale potere di coniugazione non risulterebbe diminuito dopo l'asportazione totale del fegato onde bisognerebbe ammettere che la coniugazione avvenga anche fuori del fegato. Naturalmente bisogna andar cauti a trasportare tali risultati, pure interessanti, alla patologia umana.

Anche altre prove del potere svelenante non sono state riscontrate alterate in proporzione all'insufficenza epatica clinica; tali ad esempio l'emoclasia digestiva (Fontana, Cipriani) e la prova di Galdi (Pavesi). Per spiegare i risultati bisogna sempre ammettere che vi possano essere ipofunzionalità parziali dissociate o che la funzione possa essere mantenuta da piccole parti del parenchima epatico o sostituita in altri tessuti.

Bisogna riconoscere che ancora ci sfugge quali siano le sostanze responsabili delle gravi manifestazioni cliniche e non si sa precisare quali di esse siano le più importanti (Carlson). Forse le sostanze più importanti sono diverse da un caso all'altro e non si tratta di sostanze del normale ricambio ma dovute ad una anormale scomposizione tossica delle albumine.

Ed anche riscontrato il potere svelenante diminuito, la conseguenza per il caso clinico è la risultante di altre tre incognite (Pavesi), l'ipofunzionalità renale, la quantità del veleno nell'organismo e la tossicità del veleno e resistenza ad esso del miocardio. Se si pensa alla molto varia suscettibilità che sistema nervoso e cuore hanno per i varii veleni esogeni nei varii individui. non ci si meraviglierà anche che uno stesso contenuto nel sangue di sostanza tossica endogena possa produrre effetti diversi da individuo a individuo: la

soglia tossica e mortale per il miocardio e per il sistema nervorso è presumibilmente varia da individuo a individuo. Oltre a ciò le sostanze tossiche possono essere dotate di un particolare organotropismo per il cuore e i centri vitali del sistema nervoso da poter dare le gravi manifestazioni senza apparire aumentate alle nostre ricerche sul sangue.

Ammoniuria.

Una caratteristica dell'insufficenza epatica e del diabete acidosico è una quantità abnormemente elevata di ammoniaca nelle urine; scarsissima è invece generalmente l'ammoniuria negli uremici. La questione dell'ammoniuria risente molto delle moderne ricerche sul luogo di origine dell'ammoniaca nell'organismo. È ormai assodato che l'ammoniaca delle urine non rappresenta già una parte di azoto che non sia stato possibile trasformare in urea per una deficenza ureogenetica, ma essa indica soltanto che l'organismo ha utilizzato l'ammoniaca per eliminare degli acidi; la maggior prova di ciò sta nel fatto che somministrando alcalini l'ammoniuria diminuisce fino a portarsi alla norma o quasi (Lang, Umber, Satta). Il tasso dell'ammoniuria si adatta alle esigenze dell'organismo che elimina le scorie azotate in urea o ammoniaca secondo i bisogni; l'ingestione di sali d'ammonio ad esempio produce aumento d'urea e non di ammoniaca nell'urina (Monceau, Brulé, Gilbert e Carnot).

Questo nella generalità dei casi: non può però in fondo escludersi che talora possa entrare in gioco anche in parte la diminuita possibilità dell'ureopoiesi (v. Queirolo, Schupfer, Magnanimi).

Numerose ricerche moderne, specialmente per opera di Nasch e Benedicht sull'ammoniuria e i suoi rapporti con l'ammoniemia e sul tasso dell'ammoniaca nel sangue dell'arteria e della vena renale (Henriquez), hanno si può dire sconvolte le vecchie concezioni sull'ammoniemia e sulla genesi dell'ammoniaca nell'organismo. Pare in fondo che non vi sia mai un'ammoniemia nell'organismo. e che i valori alti di ammoniemia trovati dagli autori dipendano da errori di tecnica, data la facilità di trasformarsi rapidamente in ammoniaca, in contatto di alcalini, di varii composti azotati contenuti nel sangue. La tecnica per un preciso dosaggio dell'ammoniaca nel sangue richiede che la ricerca si effettui immediatamente dopo la presa (3-4 m') e con accorgimenti speciali (Parnas ed Heller). I valori di ammoniemia in condizioni normali sono molto bassi con questi metodi rigorosi e di poco si modificano anche in condizioni morbose.

Non mancano tuttavia osservazioni ed opinioni contrastanti anche recenti. Henderson e Palmer ad esempio avrebbero riscontrato aumento dell'ammoniemia proprio nell'acidosi uremica, da essi intrepretato come un fenomeno di compenso all'acidosi.

Il luogo di formazione dell'ammoniaca sarebbe il rene che la utilizzerebbe per eliminare sotto forma di sali d'ammonio varii radicali acidi contenuti nel sangue, lasciando in libertà nel sangue le basi a cui erano legati e riformando così la riserva alcalina.

La genesi renale dell'ammoniaca ha oggi indubbiamente molte osservazioni sperimentali favorevoli e raccoglie l'appoggio di numerosi autorevoli

studiosi (Nasch e Benedicht, Ambard e Schmidt, Parnas, Loeb Actley e Benedicht, Artom, ecc.). L'ammoniaca si formerebbe nel rene per scomposizione banale dell'urea per l'iperalcalinità passeggera che avverrebbe a livello dell'epitelio renale durante l'eliminazione degli acidi e la liberazione delle basi (Ambard), secondo Artom invece per scomposizione dei cianati alcalini.

Gli acidi che legano l'ammoniaca nelle urine nell'insufficenza epatica sono nella maggioranza i soliti acidi che danno l'acidità dell'urina aumentati di quantità (acido solforico la cui sostanza madre è la cistina, v. Boeri), acido fosforico, acido ossalico, ossiacidi aromatici, acido lattico e sarcolattico, acidi chetonici, acido ossiproteinico, v. Bang). Nell'atrofia giallo-acuta fu riscontrata l'eliminazione di acido ossifenilglicolico (Schultzen e Riess) e di acido sarcolattico (Schultzen, Rosenstein, v. von. Noorden). Nell'avvelenamento da fosforo l'acido paraossifenilacetico, acido cianidrico, acido carbonico, Nenki). Nel diabete sono invece in prevalenza gli acidi chetonici che si legano alle basi ed all'ammoniaca.

Nell'uremia vera e nel coma uremico, in confronto al coma diabetico ed epatico vi è scarsezza di ammoniuria (le urine s'intende vanno osservate subito e conservate debitamente). Ho potuto constatare in casi di nefrosclerosi con estrema riduzione del parenchima renale, malgrado il digiuno e la forte acidosi, esistere un'ammoniuria scarsissima, ciò ch'è molto favorevole alla genesi renale dell'ammoniaca.

Negli epatici ed in ispecie negli epatici gravi e nel coma epatico è concorde l'osservazione di un'ammoniuria molto forte in modo che l'azoto ammoniacale può costituire il 30 ed anche il 50 % dell'azoto totale (v. Noorden, Manfredi, Lombardi, Burchio, Cipriani, ecc.).

Concludendo, mentre la comparsa dell'aumento dell'azoto incoagulabile e dell'aumento dell'azoto non ureico, ed in generale le alterazioni del ricambio albuminoideo avvicinano l'insufficenza epatica alle condizioni finali dell'uremia e del coma uremico, le alterazioni della glicoregolazione, l'ammoniuria e talora la chetosi, avvicinano indubbiamente l'insufficenza epatica all'acidosi diabetica.

EFFETTO DI EVENTUALI FATTORI COMUNI - DIGIUNO - SCOMPENSO CARDIACO.

Oltre a questo sovrapporsi e intrecciarsi reciproco dell'insufficenza epatica, pancreatica e renale, vi è da considerare quale peso può portare al quadro morboso clinico e ai risultati degli esami di laboratorio, l'aggiungersi di qualche altro fattore. E pongo prima di tutti il digiuno a cui questi ammalati sono in vario grado soggetti per la naturale ripugnanza ad assumere alimenti o per la presenza frequente di vomiti.

Il digiuno è di per sè causa di un notevole turbamento del ricambio nell'individuo normale. Già al secondo giorno può cominciare a comparire acetone e acido b ossibutirrico nelle urine ed altri radicali acidi con aumento dell'ammoniura. Nel digiuno prolungato nel normale non vi è regola fissa, ed in linea generale si osserva una specie di adattamento dell'organismo; l'acetonuria, dopo aver raggiunta un'eliminazione di varii grammi alla fine

della prima settimana, può discendere gradualmente fino a tracce (Lata Gamble, Ross e Tisdall, Henderson e Palmer, Labbé e Nepweux, G. Becher, Luciani). I rapporti azoturici, sopratutto per la forte ammoniura, possono abbassarsi notevolmente (fino a 0.60, v. Noorden). Anche nel sangue nel digiuno esistono i segni dell'acidosi più o meno spiccata, tanto per quanto riguarda la riserva alcalina che il Ph (spesso per il PH però oscillazioni soltanto sulla seconda cifra decimale). Se concomita il vomito, questo, di per sè, per l'eliminazione di acido cloridrico, ha invece tendenza a diminuire l'anione cloro nel sangue e produrre alcalosi ipocloremica, che, se il rene è insufficente alla regolazione, può giungere all'aumento dei bicarbonati del sangue ed anche del Ph, come nei casi di vomiti ostinati da stenosi pilorica.

Certo però che negli ammalati praticamente quasi sempre il digiuno non è assoluto, ma gli effetti del digiuno indubbiamente si associano a quelli della malattia fondamentale.

Anche le deficenze cardiache e surrenali ed in generale circolatorie hanno il loro peso sui risultati dei nostri esami.

Nello scompenso cardiaco puro vi è un lieve aumento dell'azoto incoagulabile nel sangue. Solo in casi gravissimi e mortali di scompenso l'azotemia può giungere a mediocri aumenti (sotto 100). Gli aumenti massimi da me constatati nello scompenso grave delle cardiopatie primitive sono di 80-90 mmgr. % poco prima dell'exitus. Nei cardiorenali, naturalmente si hanno tutte le graduazioni di aumento (Klein, Cipriani).

Riguardo all'equilibrio acido basico, le perturbazioni portate dallo scompenso cardiaco non sono nè costanti nè uniformi. Vi può essere una transitoria alcalosi da iperventilazione polmonare (alcalemia) (Dautrebande, Koehler), iperventilazione spiegata o con una diminuzione locale del Ph al centro del respiro o con un fenomeno nervoso riflesso (Cobet). Il reperto più caratteristico dello scompenso cardiaco puro (raro) è una differenza notevole (che non esiste nel normale) dell'acidità attuale, tra sangue arterioso e venoso. Vi può essere tendenza ad una cosidetta « acidosi da CO_2 », con riserva alcalina normale od anche aumentata; Bigwood inscrive appunto l'acidosi da malattie di cuore tra le acidosi gazose, vicino a quelle da lavoro muscolare e da malattie polmonari. Poi la mancanza di ossigeno, può provocare, secondo Koehler, un'acidosi da perturbazione del ricambio dei fosfati, come per l'acidosi da narcotici, con diminuzione anche della riserva alcalina.

D'altra parte, quando allo scompenso cardiaco si associano fenomeni polmonari (cosa molto frequente) è stata osservata aumentare l'acidosi con diminuzione della riserva alcalina, per la comparsa di radicali acidi non volatili e le predette alterazioni del ricambio dei fosfati (Koehler, Cobet) che presuppongono un'insufficenza renale. L'aumento dell'acido lattico nei cardiaci può forse avere talora significato di compenso, perchè ricerche sperimentali (Anrep e Carmann) dimostrerebbero che aumenterebbe con l'alcalescenza sperimentale.

Questo associarsi e intrecciarsi dei più svariati fattori in un quadro morboso grave, già spiega la varietà dei reperti chimici del sangue.

ALCUNE CONDIZIONI MORBOSE PARTICOLARI - ECLAMPSIA - TOSSI INFEZIONI GENERALI - SINDROMI POSTANESTETICHE - IPEREMESI DELLE GRAVIDE - VOMITI CICLICI.

Se nei varii tipi di coma intervengono e si associano insufficenze funzionali reciproche che portano a una notevole complicazione della condizione morbosa, molto interessante è riguardare sotto questo aspetto e alla luce delle considerazioni già fatte varii stati morbosi che rappresentano in ultima analisi un'insufficenza associata di varii organi con particolari momenti causali.

Eclampsia.

Nel parlare dell'insufficenza renale ho tenuto nettamente staccata la sindrome della cosidetta pseudouremia eclamptica come si vuole oggi dalla maggioranza degli autori. È certo che nell'eclampsia pura vi è scarsa o nulla ritenzione azotata nel sangue e prove funzionali del rene buone, benchè sia indubbiamente vero che insufficenza renale e sintomi eclamptici possano spesso associarsi specie nei soggetti giovani. Le teorie della ritenzione primitiva renale dell'acqua o del cloruro di sodio o del sodio e di un'insufficenza primitiva parziale o dissociata del rene verso sostanze edemigene (in organismi adatti), del ricambio normale, non sembrano molto appoggiate, ma sono tuttavia sempre in discussione (Widal, Blumm, Koranyi, Lichtwitz). La teoria che soddisfa meglio è quella che associa i fenomeni eclamptici alla tendenza agli edemi e li riconduce a manifestazioni di edema cerebrale (v. Vohlard) che potrebbero esistere anche senza la presenza di edemi della cute.

Ma come spiegare la tendenza agli edemi e all'edema cerebrale? Se si scarta l'ipotesi di un'alterazione che si stabilisce localmente e primitivamente negli endoteli dei capillari, bisogna ricorrere all'ipotesi di una tossiemia da causa ignota che produca le alterazioni degli endoteli e la tendenza agli edemi, tossiemia di cui la manifestazione renale a tipo nefrotico con l'albuminuria e cilindruria non esprimerebbe che la particolare reazione del rene al veleno generale, come gli edemi esprimono l'alterazione degli endoteli. I rapporti di questa tossiemia con l'assorbimento di prodotti ovulari per le forme gravidiche, con lo schoc anafilattico e con le disendocrinie, o con particolari predisposizioni del sistema nervoso centrale (frequenza maggiore nei bambini delle manifestazioni eclamptiche) sono tutt'ora all'ordine del giorno. Ed ecco che viene in campo l'insufficenza epatica perchè il fegato sarebbe direttamente o indirettamente responsabile delle manifestazioni morbose non provvedendo alla regolare disintossicazione del ricambio normale. L'ipercolesterinemia, l'urobilinuria, l'aumento di volume del fegato potrebbero essere espressioni cliniche della lesione epatica; i rapporti azoturici sono nei casi gravi notevolmente abbassati, ma vi concorre indubbiamente il digiuno; la riserva alcalina non è di solito molto abbassata. Del resto lesioni istologiche del fegato furono frequentemente constatate nell'eclampsia. Nelle forme gravidiche e puerperali può esservi acidosi chetonica, ipoglicemia, lattacidemia e venne applicata con successo anche la terapia insulinica (Miranda, Tesauro) ciò che depone per un'alterazione della glicoregolazione.

L'essenza dell'eclampsia si dibatte dunque tra un'insufficenza funzionale epatica e un'insufficenza renale verso un agente tossico. Si esclude con mag-

gior facilità l'insufficenza renale, almeno primitiva, sopratutto perchè non riesce molto persuasivo che il rene sia insufficente per l'eliminazione di sostanze edemigene ed elimini invece bene le scorie azotate e d'altra parte l'ipercloruremia frequentemente osservata in queste forme non sembra sufficente a giustificare l'edema tra l'altro perchè in casi di grave sclerosi renale esistono talora aumenti di cloruri e del sodio nel sangue anche più elevati, senza tracce di edema. E resta sempre la possibilità che esistano fenomeni di schoc proteico, le cui manifestazioni cliniche sarebbero però affatto particolari.

Tossi infezioni generali.

Le stesse sindromi tossi-infettive gravi, per l'influenza deleteria delle tossine sui varii organi si palesano agli esami di laboratorio come manifestazioni di deficenze multiple.

L'azoto incoagulabile non è in genere molto aumentato, ma le cifre intorno ai 100 mmgr. % non sono rare e parlano per una notevole insufficenza renale. Una forte azotemia sarebbe secondo Mozer responsabile delle ipotermie improvvise che talora si osservano nel corso delle infezioni. L'esame macroscopico e istologico dei reni dimostra spesso alterazioni, benchè non sempre in rapporto ai disturbi funzionali (Lemièrre).

La chetosi di vario grado è pure frequente nelle gravi infezioni generali in cui entra in campo come fattore il digiuno, ma talora anche una vera deficenza epato-pancreatica denunciata da iperglicemia e glicosuria. Si fa notare che la chetosi è più frequente nelle malattie, come la colecistite, che possono ledere il fegato, in confronto alla rarità della chetosi nelle malattie infettive generali come il tifo, la polmonite, la scarlattina (Labbé, Hutinel, Nepweux).

Corrispondentemente a questa ripercussione sul rene e sulla chetogenesi, l'equilibrio acido basico è alterato e possono esistere anche, oltre alla forte ammoniuria, un'acidosi del sangue con spiccata riduzione della riserva alcalina e talora alterazioni dell'acidità attuale.

In casi di sepsi da me seguìti esisteva ad esempio una sindrome associata con iperglicemia ed iperazotemia con aumento dell'azoto non ureico, riduzione forte della riserva alcalina e talora anche dell'acidità attuale, iperazoturia, urobilinuria, ammoniuria, lieve chetonuria.

Naturalmente spetta sempre il più largo posto, nella patogenesi dei fenomeni morbosi di queste sepsi, alle tossine circolanti, che ledono per sè cuore e sistema nervoso centrale. Il fegato entra qui in giuoco nella possibilità di svelenare queste tossine, tenendo conto che, come il pancreas, per le influenze tossiche ha una capacità funzionale minore (v. Satta). L'importanza dell'insufficenza epatica nella prognosi delle malattie infettive è stata sostenuta da varii autori. Castaigne avrebbe constatato che ammalati di erisipela e polmonite ad esempio, morivano più facilmente se portatori di malattie epatiche, spesso di lunga data e latenti (le epatiti recenti si potevano imputare alle infezioni in atto).

Qui, come in varie altre condizioni, se le sostanze tossiche sono tali che

abbiano grande affinità per qualche tessuto in modo che prima di circolare nel sangue, si localizzino nelle cellule ledendone le funzioni, non può logicamente ritenersi che vi sia una insufficenza renale nè epatica verso queste tossine, perchè è necessario che la tossina circoli nel sangue affinchè questi due organi possano compiere la loro funzione rispettivamente svelenante ed eliminatrice. Tuttavia un'insufficenza epatica potrebbe sempre in certo modo ammettersi se si suppone che il fegato operi il suo potere svelenante non solo localmente presso le sue cellule, ma mettendo in circolo permanentemente dei complessi molecolari capaci di legare tossine.

Sindromi postanestetiche.

Il fattore tossiinfettivo con tutte le sue conseguenze può entrare in gioco variamente nelle sindromi postanestetiche, ma solo in singoli casi acquista probabilmente una grande importanza. La sindrome postanestetica è da considerarsi probabilmente uno stato di torpore funzionale, renale, pancreatico, surrenale e sopratutto epatico, dovuto allo schoc (nervoso o proteico) operatorio e alla diretta azione dell'anestetico sui tessuti specie se viene usato il cloroformio. Numerose ricerche dimostrano che il cloroformio è capace di determinare tutti i gradi di lesioni del fegato (epatosi) (Hürtle, Doyon, Fiessinger, Tuffier, Walters e Mayo, ecc.) con diminuzione o scomparsa del glicogeno epatico.

Anche l'anestesia eterea produce una maggiore ipoglicemia e acetonemia più forte che il solo digiuno, ed i vomiti hanno anche qui una causa acidosica di cui il momento primo è probabilmente il disturbo del ricambio degli idrocarburi (Hugh).

Tra le deficenze epatiche la più pericolosa è la deficenza del potere svelenante; la abnorme produzione e mancata ossidazione dei corpi chetonici o di altri radicali acidi non sarebbe che uno degli aspetti di questa deficenza dei poteri di disintossicazione.

La scarsezza del contenuto in glicogeno delle cellule epatiche difficilmente giunge a dare una vera sindrome ipoglicemica postanestetica; può darsi tuttavia che avvenga una deficenza del cosidetto potere di consumo interno di glucosio. Il torpore della funzione renale può produrre aumento dell'azoto incoagulabile in genere non molto elevato. All'abnorme produzione di radicali acidi ed alla deficenza della regolazione acido-basica da parte del rene, sono da ricondursi i varii gradi di acidosi da acidi fissi che si possono osservare nei singoli casi, che spesso raggiungono entità notevoli, onde la sintomatologia morbosa è da ricondursi sia a un meccanismo di intossicazione qualitativa diretta sia all'effetto dell'intossicazione sull'equilibrio acido-basico.

Del resto lo schoc operatorio e la narcosi possono produrre anche un'acidosi scompensata da CO_2 per difetto dei centri regolatori della ventilazione polmonare, o da diminuzione di alcali (Bigwood) o indirettamente per debolezza cardiaca (Dautrebande).

La scarsezza del contenuto in glicogeno delle cellule epatiche aggrava la deficenza svelenante. Il digiuno spesso dovuto ai vomiti, impedendo l'assunzione di idrocarburi aggrava tutti i fenomeni (Fischer e Snell). Donde l'in-

dicazione e il buon successo delle ipodermoclisi e rettoclisi glucosate e dell'insulina che favorisce la glicogenesi ed anche degli alcalini (Thalhimer, Fischer e Mensing, Lafourchade). Talora nelle stasi intestinali postoperatorie con vomiti continui può osservarsi alcalosi, probabilmente per la forte eliminazione di acido cloridrico; allora è indicata l'iniezione di cloruro di sodio (Walters e Mayo).

Iperemesi delle gravide. Vomiti ciclici.

Assai interessanti dal punto di vista patogenetico sono anche due tipi di chetosi non diabetica, quella dell'iperemesi delle gravide e quella dei vomiti ciclici acetonemici dei fanciulli.

Nell'iperemesi delle gravide il momento primitivo è probabilmente l'irritazione riflessa dell'innervazione gastrica concorrendo un fattore predisponente (D'Aprile); l'inanizione produce secondariamente la chetosi intensa in soggetti particolarmente predisposti e forse concomitando una latente insufficenza epatica gravidica. La chetosi a sua volta potrebbe essere l'anello del circolo vizioso che intrattiene il vomito. L'uso del glucosio per rettoclisi, sottocute o endovenoso ha dato molti buoni risultati (Harding e Potter, Doussain, Titus e Hoffmann, Wiliam e Stones, Ewing). L'insufficenza pancreatica in tali casi sarebbe solo relativa e dissociata. L'insulina unita al glucosio è però utile, come negli epatici (Fischer e Mensing). L'alterazione funzionale si crede riposta in gran parte quindi nel fegato; si sono riscontrate anche, nei rari casi venuti a morte, alterazioni istologiche epatiche (Bar).

Nei vomiti ciclici dei fanciulli il momento primitivo sembra essere l'acetonemia, riconducibile ad un disturbo funzionale del fegato, probabilmente secondario o dissociato, dato che malattie gravi del fegato possono non produrre nulla di simile (Pacchioni, Guidi, Maccone, Modigliani, Gilbert e Lereboulet, Lamacque). Si pensa anche ad un disturbo periodico del ricambio con periodica deficenza del potere regolatore dell'equilibrio acido-basico ed è stata descritta anche un'alcalemia periodica nell'adulto (Mac Adam e Gordon). Marfan nella sua monografia ritiene che alla base della malattia sia un'alterazione extraepatica digestiva con abnorme produzione di acidi grassi che arrivano al fegato in proporzione da non essere trasformati. Sono descritte anche altre forme di enterite o perturbazioni digestive con assorbimento di sostanze acide in quantità abnorme, cui si aggiunge un difetto di ossidazione nel fegato e nell'organismo e acidosi (Fremdemberg, Valagussa).

È stata constatata ipoglicemia e facilità all'ipoglicemia e si pensa anche ad un disturbo di mobilizzazione del glicogeno da ipofunzione del sistema adrenalinico (Meyer e Bamberger).

I bambini del resto manifestano in confronto agli adulti un meccanismo di regolazione acido-basico più labile. Già nelle diarree un po' gravi è fortemente diminuita la riserva alcalina (Howland e Mariot) e pure nel digiuno i bambini anche normali presentano riduzione della riserva alcalina e ipoglicemia. Si parla di un'esauribilità più facile delle riserve di glicogeno in confronto all'adulto nel quale malgrado il digiuno la glicemia di solito non scende sotto 0.70 % (Talbot).

I rapporti di queste chetonemie non diabetiche con l'ipoglicemia e con le deficenze di glucosio nell'organismo non sono ancora definitivamente stabiliti. La concezione che in linea generale un difetto di glucosio o di idrocarburi o un difetto della possibilità della loro utilizzazione in deficenza di ormoni adatti, induca un abnorme consumo di albumine e di grassi per l'organismo con abnorme produzione di corpi chetonici per esaurimento delle possibilità regolatrici, è fondamentalmente vera (Talbot), ma troppo semplicista per i casi particolari. È da ricordare che la somministrazione di una quantità di albumina può far diminuire la acetonuria (Satta) e che la dieta albuminoidea esclusiva è lungi dal produrre una pericolosa chetosi se i meccanismi regolatori funzionano bene.

Riguardo all'equilibrio acido-basico nei vomiti periodici, l'abnorme quantità di acido b ossibutirrico e di altri radicali acidi nell'organismo conduce naturalmente ad una diminuzione della riserva alcalina del sangue ed anche ad una vera acidemia. Il vomito, con l'eliminazione dell'anione cloro tende a correggere l'acidosi perchè, per sè, condurrebbe ad alcalosi ipocloremica, ma impedendo l'alimentazione aggrava d'altro lato l'acidosi. È da ritenere che sostanze abnormi o contenute in abnorme quantità nel sangue possano produrre vomito anche indipendentemente dal meccanismo acidosico.

Come terapia il glucosio e l'insulina si sono mostrati efficaci; la terapia alcalina poco efficace.

Considerazioni generali sui criteri terapeutici nelle gravi insufficenze renali, pancreatiche ed epatiche.

Dato che negli stati tossici gravi e negli stati comatosi e subcomatosi è frequente l'associarsi dell'insufficenza di varii organi che, più che tutto, un attento confronto tra l'esame clinico dell'ammalato e l'esame chimico del sangue può determinare con una certa precisione, ne viene di conseguenza che la terapia in questi casi gravi ha delle linee fondamentali uguali: non introdurre sostanze che possono divenire tossiche per l'organismo, combattere l'acidosi, disintossicare l'organismo dai veleni, cercare di attenuare più che sia possibile le deficenze circolatorie, oltre naturalmente alla lotta contro il momento causale.

Quanto al diabete grave ed al coma diabetico, noi possediamo fortunatamente oggi nell'insulina il rimedio di effetto sicuro e costante che corregge immediatamente con meccanismo causale tutte le gravi perturbazioni del ricambio in questione. Le considerazioni che seguono si riferiscono quindi sopratutto all'insufficenza renale ed epatica ed al coefficente renale ed epatico che può esservi in una grave insufficenza pancreatica. Condizioni di insufficenza anche gravissima specie se dovuta a riacutizzazione del processo morboso o ad altre cause transitorie, possono essere suscettibili di miglioramento e di tregua ed ogni presidio terapeutico non dev'essere trascurato anche in situazioni apparentemente irreparabili.

Mentre nella cura di una nefropatia o di un'epatopatia cronica con insufficenza relativa ed anche assoluta, ma di lieve grado, oltre che alleggerire e ridurre al minimo il lavoro del fegato e del rene si può tener conto di som-

ministrare un'alimentazione sostanziosa per cui migliori lo stato generale dell'ammalato e possano avere il loro gioco nell'evoluzione del processo anatomico eventuali fenomeni istologici riparativi; nell'insufficenza grave invece il compito, considerato quanto s'è detto sulla patogenesi, ha lo scopo essenziale di ridurre al minimo la produzione di scorie che sono in massima parte dovute al ricambio albuminoideo.

Fissato nella mente che l'ammalato che consuma meno albumine non è quello a digiuno completo (che consuma i propri grassi e le proprie albumine) ma quello che introduce nell'organismo idrocarburi in quantità sufficente al bisogno energetico, perchè così il consumo di albumine viene ridotto al minimo indispensabile per i bisogni biologici (a meno che non esistano cause tossiche o infiammatorie che producano un'abnorme distruzione di albumine); si può dire che l'introduzione di idrati di carbonio e in particolare di glucosio, che non richiede ulteriore elaborazione per essere utilizzato, risponde alla prima esigenza di questi stati morbosi, perchè risparmia un grande consumo di albumine e di grassi dell'organismo e la relativa conseguenza di una formazione di sostanze che richiedono lavoro del fegato per essere elaborate e disintossicate e lavoro del rene per essere eliminate. Si aggiunga che, com'è noto, si ritiene che il metabolismo dei grassi per essere facilmente normale deve avvenire in presenza di una certa quantità di idrocarburi.

Per contro l'introduzione di albumine e specialmente di albumine animali in queste condizioni dev'essere interrotta. È vero che l'organismo è obbligato a consumare una certa quantità minima di albumine, ma l'introduzione di albumine, date le precarie condizioni della digestione e i probabili fenomeni di decomposizione anomala intestinale cui le albumine andrebbero incontro, non sembra consigliabile, considerato che gran parte delle sostanze tossiche velenose per l'organismo in queste gravi condizioni morbose si ritengono anche riassorbite appunto dall'intestino. Tutto sommato è probabilmente meglio che l'organismo consumi delle sue albumine, pur potendosi in singoli casi adatti somministrare piccole quantità di albumine fino alla concorrenza del fabbisogno minimo (da gr. 0.75 a 1 gr. al giorno per kgr. di peso). Pressochè uguali considerazioni possono farsi per i grassi.

Quando il vomito è insistente o comunque è ostacolata la generosa somministrazione di liquidi e idrocarburi, questi bisogna introdurli per rettoclisi a gocce o per ipodermoclisi. Spesso l'accentuarsi dei fenomeni tossici generali è favorito dalla disidratazione del sangue e dei tessuti e la sola introduzione di liquidi provoca gran parte degli effetti benefici.

L'alcaliterapia va proporzionata alla riduzione della riserva alcalina. Essa può servire nelle forme di acidosi compensata da acidi fissi ed anche in quelle scompensate purchè i meccanismi regolatori dell'equilibrio acido-basico siano ancora suscettibili di regolazione funzionale e purchè le modificazioni dell'acidità attuale non abbiano prodotto danni irreparabili sulle cellule dei tessuti. Oltre a ciò negli insuccessi dell'alcaliterapia nell'acidosi è da tener conto che l'acidosi, come abbiamo detto, non è tutta la malattia e che essa solo esprime lo stato di grave intossicazione che si fa sentire sull'organismo con molte altre sostanze che qualitativamente danneggiano i tessuti probabilmente anche

in piccola quantità e che dovrebbero essere rimosse dall'organismo o svelenate. L'alcaliterapia si effettua col bicarbonato per os o per iniezione endovenosa; l'iniezione ipodermica è abbastanza dolorosa e la rettoclisi dà un assorbimento non molto sicuro, ma naturalmente si possono pure effettuare. Al bicarbonato di sodio si preferisce da alcuni il bicarbonato potassico, non edemigeno (Hetenyi). Anche i sali di acidi organici fanno aumentare la riserva alcalina, es. il citrato di sodio.

La quantità di bicarbonato da somministrarsi dev'essere proporzionale alla riduzione della riserva alcalina. Nelle riduzioni fortissime si somministra da 30 a 60, 100 gr. al giorno, fino a far scomparire l'ammoniuria e ricondurre l'urina alla reazione neutra; spingere oltre la somministrazione di alcalini sembra pericoloso, secondo gli studi di Stieglitz, perchè si renderebbe acida la reazione delle cellule renali alterandone ancor più la funzione.

L'azione dannosa dell'oppio e derivati negli stati di acidosi dipende sopratutto dall'attenuarsi della sensibilità dei meccanismi regolatori dell'equilibrio acido basico e primo fra tutti di quello respiratorio. Avviene un aumento dell'anidride carbonica dell'aria alveolare con diminuzione della riserva alcalina; l'acidosi tende allo scompenso anche quando i limiti della produzione di acidi sarebbero suscettibili di compenso (Patai e Kolta).

Il vomito può esistere anche indipendentemente dall'acidosi per la sola presenza di prodotti tossici abnormi nell'organismo o per disturbi circolatori cerebrali; in generale oltre che eliminare scorie può rappresentare un meccanismo di compenso all'acidosi per il contenuto in acido cloridrico del succo gastrico; ma impedendo l'assunzione di idrocarburi è naturalmente dannoso.

Nell'uremia vera, facendo astrazione da quella della nefrite acuta con l'indicazione più o meno larga e modernamente discussa della decapsulazione renale, e prendendo in considerazione la cura medica riguardo sopratutto alle comuni forme di uremia cronica, esito delle sclerosi renali secondarie o primitive, per la questione del riassorbimento di sostanze tossiche dall'intestino e per l'eventuale eliminazione di sostanze tossiche, se non vi è spontaneamente diarrea, come spesso avviene, è particolarmente indicato che l'intestino sia libero e, tenuto conto dell'ipertensione e della frequente deficenza cardiaca, trovano indicazione si può dire sempre i cardiocinetici. La somministrazione di acque alcaline o meglio di bicarbonato di sodio, data l'insufficenza renale per l'eliminazione di sali (Klewitz), è teoricamente da attuare benchè anch'io non abbia potuto constatare effetti evidenti. Con la fleboclisi di soluzione di bicarbonato in uremici gravi con fortissima riduzione della riserva alcalina, ottenni un'evidente diminuzione della polipnea e dispnea acidosica, ma non un miglioramento degli altri sintomi. L'iniezione va fatta molto lentamente sia per non sovracaricare il circolo, sia perchè un rapido cambiamento dello stato minerale del sangue, anche in senso teoricamente favorevole può produrre dei disturbi in questi ammalati gravi.

Il salasso viene sopratutto in discussione nelle gravi insufficenze renali, tenuto conto dell'ipertensione e della più o meno latente insufficenza cardiaca pressochè abituale. Molto si è scritto pro e contro il salasso. Effetti dannosi sarebbero quelli di aumentare l'anemizzazione e l'ipoalbumosi già per lo più

notevoli; l'ammalato tuttavia avverte quasi sempre un sollievo, che però non si può dire che sia sempre in rapporto ad un miglioramento delle sue condizioni organiche e funzionali. Alle ricerche che hanno dimostrato che dopo il salasso l'azoto incoagulabile del sangue può restare invariato od anche aumentare si può contrapporre la considerazione che nei tessuti, dove effettivamente il suo aumento è più pericoloso, può forse diminuire, perchè anche non infrequentemente nei primi giorni di un miglioramento generale spontaneo con miglioramento della diuresi si verifica un aumento dell'azoto incoagulabile del sangue (liberazione di scorie dai tessuti?). Uguali considerazioni possono farsi sulle variazioni dell'alcalinità attuale e della riserva alcalina osservate dopo il salasso (Endres e Neuhas).

Alla considerazione che il salasso può avere un dannoso effetto stimolante generale sul ricambio ed aumentare così il metabolismo azotato e la produzione di scorie, mentre negli uremici gioverebbe ridurre al minimo e rallentare il ricambio (andamento più lento dell'uremia negli ipotiroidei!) si può obbiettare che di frequente dopo il salasso migliora la diuresi e che quindi tutto sommato, sono probabilmente più i vantaggi che gli svantaggi.

Una tale questione sui vantaggi e gli svantaggi di una terapia stimolante si può probabilmente fare per le iniezioni di siero antinefritico, antitossico, basate sul principio di una ipotetica secrezione interna renale e sulla possibilità della sua sostituzione, alle quali si può riconoscere presumibilmente soltanto il meccanismo di una proteinoterapia aspecifica (v. Micheli, Cipriani).

Il vantaggio di provocare la formazione di edemi o versamenti con abbondanti ipodermoclisi di soluzioni saline è discutibile. È teoricamente giusto pensare che introducendo nell'organismo un litro di soluzione fisiologica, questa mettendosi in equilibrio osmotico, sottrae una certa quantità di scorie azotate e di prodotti tossici e può diminuire il grado di ritenzione generale; ma è da considerare che tale liquido rappresenta pure un ostacolo alla circolazione generale le cui ripercussioni possono farsi sentire sul cuore e sulle condizioni d'irrorazione dei tessuti e del rene in modo da perdere i teorici vantaggi.

L'uso dell'insulina è stato tentato anche nelle gravi intossicazioni renali croniche e nel coma uremico, tenendo conto delle correlazioni funzionali dei varii organi e dell'acidosi, ma l'esperienza è ancora scarsa e comunque si tratta naturalmente, data la condizione morbosa abituale, di risultati non conclusivi e parziali; Cordier e Delore con terapia alcalina e insulina ritengono di aver provocato transitori miglioramenti e prolungata la vita a pazienti uremici; il tasso glicemico va naturalmente controllato. Noi non abbiamo avuto risultati molto evidenti.

Per quanto riguarda l'insufficenza epatica si deve porre ogni sforzo per ridurre al minimo le scorie del ricambio normale ed evitare che perturbamenti della digestione sovracarichino l'organismo di prodotti tossici abnormi. Si esige un trattamento dietetico e medicamentoso che renda la digestione più regolare che sia possibile.

L'uso delle piccole dosi di insulina negli epatici è basata sul fatto che la deficenza del contenuto in glicogeno delle cellule epatiche nelle epatopatie può essere una delle cause della deficenza delle altre funzioni delle cellule epa-

tiche stesse, e sul fatto che il potere glicogenetico delle cellule epatiche può essere aumentato introducendo insulina nell'organismo. A questo proposito vi sono ormai numerose esperienze dimostrative anche italiane (Frank, Schneider, Molnar, ecc., Maniscalco, Bindi). Bindi irrigando i due lobi del fegato con glucosio l'uno e con glucosio e insulina l'altro, ha visto che quello irrigato con insulina trattiene una maggior quantità di glucosio. Richter ha dimostrato l'aumento del glicogeno epatico con l'insulina anche proprio negli epatici. A questo indirizzo terapeutico razionale fanno riscontro talora buoni risultati della terapia glucosio insulina nelle gravi insufficenze epatiche (Richter, Yaksch, Wartenhorst, Yacobi, Klein, Cipriani e Moracchini). Naturalmente i successi negli epatici sono lungi dall'essere costanti, specie in condizioni gravi e, come abbiamo detto, anzi, l'associarsi di un'insufficenza epatica è ritenuta una delle cause del mancato successo della cura insulinica nel coma diabetico (Baumel e Pages, Labbé, Lech, Richter).

A successi della terapia glucosio e insulina negli epatici devono in parte ricondursi i buoni risultati avuti nel diabete bronzino (Chabrol e Hebet, Widal, Abram e Laudat, Cipriani e Moracchini) ed anche probabilmente, per ciò che abbiamo detto i successi ottenuti nelle sindromi post-anestetiche.

Grande cura dev'essere posta negli epatici col trattamento insulinico al tasso glicemico data la possibile tendenza all'ipoglicemia di questi ammalati per lo scarso deposito di glicogeno. Interessante è notare che l'adrenalina per la sua azione catabolica sul glicogeno epatico avrebbe una teorica controindicazione negli epatici gravi.

La nostra opera sul miglioramento del potere svelenante del fegato, la più preziosa delle funzioni epatiche, non può essere che indiretta, perchè, purtroppo un estratto epatico che compia le funzioni svelenanti del fegato, anche in piccola parte non è da noi posseduto. Vi sono in commercio estratti epatici che si somministrano per os o per iniezione, ma la loro azione non è suffragata da una base scientifica perchè, a prescindere dall'ipotetica secrezione interna specifica del fegato e dalla possibilità della sua sostituzione, l'azione svelenante del fegato si ritiene non già consistere in un prodotto secretivo della cellula epatica, ma essere legata strettamente alla continua vitalità delle cellule epatiche e probabilmente un estratto del parenchima epatico non ha sotto questo riguardo alcun significato. Si può dubitare anche che l'introduzione di prodotti albuminoidei, come sono questi estratti, non sia opportuna; se introdotti per via parenterale si può pensare che possano avere, più che un'azione antitossica, una blanda azione stimolante generale riconducibile a proteino terapia aspecifica (Micheli), alla quale può essere ricondotta anche l'autoemoterapia (Mino) che è stata attuata con successo nelle acidosi postoperative (Maragliano) e in parte anche la trasfusione sanguigna che è stata valutata talora di capitale sussidio in casi gravi di coma diabetico (Feinblatt e Shermann).

BIBLIOGRAFIA.

Adler e Jablonki. Klin. Woch., n. 24, 1924.
Agazzotti. Problemi della Nutrizione, genn. 1925.
Albertoni. Policlinico, sez. Medica, 1922 e n. 5, 1926.
Alpers. Journ. of nerv. and ment. dis., n. 3, 1925. Congresszent. inner. Med., XLII, p. 654.

AMBARD e SCHMIDT. Arch. malad. d. reins et org. gén.-ur , 2, 1922.
ANREP e CARMANN. Journ. of Phis., p. 244, 1924.
ARTOM. Boll. Soc. Biol. Sper., nn. 1 e 4, 1926.
ASCOLI. Deut. Arch. f. Klin. Med., vol. 71, p. 387, 1901.
ASCOLI e PETRI. Bioch. Zeit., vol. 26, 1910
AYALA. Policlinico, sez. Pratica, 1926, n. 31.
AUBERTIN. *L'insuline*. Paris, 1926.
BANG. *Harnanalyse*. Bergmann, 1918.
BECHER. Zentrallbl. f. inn. Med., n. 17, 1925.
BECHER und HERMANN. M. M. Woch , n. 26, 1925.
BECHER. M. M. Woch., n. 48, 1924 e Deut. Arch. f. Klin. Med., vol. 145, p. 333.
BECHER G. (PETREN). Acta Med. Scand., LXIII, fasc. IV.
BIGWOOD. Annal. de Médécine, 1925, vol. 17.
BINDI. Archivio di Fisiologia, 1925.
BLUM e DELAVILLE. Compt. R. Acc. d. Scien., n. 17, 1925.
BLUM, DELAVILLE, THIERS. C. R. Soc. Biol., 23, 1925.
BLUM, DELAVILLE, v. CAULAERT. C. R. Soc. Biol., 27, 1925.
BOCH. Journ. of Metabolic Research., vol. IV, p. 27, 1923.
BOLLMANN. Am. Journ. of Phis., vol. 72, n. 3, 1925.
BOLLMANN, MANN e MAGATH. Am. Journ. of Phis., vol. 69, n. 2, 1924.
BORGATTI e CASTAGNARI. Boll. Soc. Biol. Sper., n. 4, 1926.
BULGER e PETERS. Arch. of Int. Med., vol. 36, n. 6, 1925.
BURCHIO. Atti del Congr. di Med. Interna, 1925.
CANTI. Lancet, 12 febbraio 1926.
CAPEZZUOLI e PADOA. Rivista Critica di Clinica Medica, 18, 1916.
CASTAIGNE, BRÜLE, FIESSINGER, FAROY, GARBAN. *Foi et Pancreas*. Paris, 1920.
CHABANNIER. Journal des Praticiens, 20 marzo 1926.
CIPRIANI. Riforma Medica, n. 37, 1924.
ID. Cuore e Circolazione, 1924.
ID. Archivio di Patologia e Clinica Medica, vol. IV, n. 5, 1925.
ID. Minerva Medica, n. 4, 1926.
CIPRIANI e MORACCHINI. Giornale d. R. Accademia di Medicina di Torino, 14 magg. 1924.
CIPRIANI e FERRIA. Problemi della Nutrizione, dic. 1926.
CIPRIANI e FERRERO. Giornale R. Acc. Med. di Torino, 1927; e Minerva Medica, 1927.
CARLSON. Journ. Am. Med. Ass., 19, 1925.
CASKEY. Journ. Am. Med. Ass., vol. 66, p. 350, 1916.
CECONI. *Lezioni*. Minerva Medica, 1924, p. 410.
CESTAN. C. R. Soc. Biol., n. 27, 1925.
COBET. Deut. Arch. f. Klin. Med., 126, 1924.
COLOMBE e DENISOT. Soc. Biol., 20 maggio 1916.
CONDORELLI. Boll. R. Acc. di Medicina di Roma, 1924.
ID. Policlinico, sez. Medica, 1926, n. 5.
D'AMATO. Riforma Medica, 1903, nn. 36 e 37.
D'ARBELA. Rivista Critica di Clinica Medica, 19, 1925.
DAUTREBANDE. C. R. Soc. Biol., 1925, n. 30.
DIENA e CIPRIANI. Archivio per le Scienze Mediche, 1922.
DELORE. Journal de Méd. de Lyon, 2 dic. 1924.
DELORE (ROQUE et DELORE). Journ. Méd. Lyon, 20 apr. 1926.
DOSSENA. Annali di Ostetricia e Ginec., agosto 1923.
FEINBLATT. Arch. of Int. Med., V, 34, n. 34, p. 508.
FEINBLATT e SHAPIRO. Arch. of Int. Med., V, 34, n. 5, 1924.
FEINBLATT and SHERMANN. Congresszent. f. Inn. Med., V, 42, p. 578.
FERRANINI. *Relazione sull'uremia*. Atti del Congresso Ital. di Med. Int., 1924.
ID. Riforma Medica, 1925, n. 20
FIESSINGER e WALTER. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 10, aprile 1924.
FISHER e SHELL. Journ. Am. M. Ass., n. 9, 1924.
FISHER e MENSING. The Boston Med. and Surg. Journ., vol. 193, n. 16; in Riforma Medica, 1926, p. 180.
FISHER e MENSING. Journ. Am. Med. Ass., dic. 1924.
FRANK, HARTMANN e NOTHMANN. Klin. Woch., 1925, n. 22.
GIGON. Ergebnisse d. Phis., vol. 24, 1925, p. 196; Congressz. f. Inn. Med., vol. 142, p. 424; e citato da CONDORELLI.

GOLLSCHALK e NONNBRUCH. Arch. f. exp. Path. e Pharm., vol. 99, p. 300, 1923.
GOLLWITZER, MEYER. Deut. Arch. f. Klin. Med., vol. 149, 1925.
GREENE. Journ. of Biol. Chem., vol. 53, n. 3, 1924.
HAMILTON. Journ. of Biol. Chem., vol. 65, n. 1.
HAMMARSTEN. Lehrbuch. der Phisiologische Chemie, Bergmann, 1926.
HANDEL. Zeitschr. f. exp. Med., vol. 47, 1925.
HARDING e POTTER. Brit. Journ. of exp. Pathol., giugno 1923; citato da FISHER.
HARPUDER. Verhand. Deut. Ges. f. Inn. Med., p. 334, 1925; Congressz. f. Inn. Med., XLII, p. 420.
HENDERSON e PALMER. Journ. Biol. Chem., 1913, p. 389.
HENRIQUEZ. Hoppe Seylers Zeitschr. f. Phis. Chem., vol. 130, p. 39, 1923.
HETENYI. Zeitsch. f. Klin. Med., vol. 103, VI e VII.
HIRSCH. Med. Klin., 22, 1925.
HOLLO, PATAI e KOLTA. Kongressz. f. Inn. Med., XLI, 405.
HOWLAND e MARIOT. Am. Journ. Dis. of Child., II, 309, mag. 1926; Citato da TALBOT.
HUGH. Bul. of J. Hop. Hosp., v. 37, n. 6, 1925.
HÜRTLE. Congresszent. Inn. Med., XLII, p. 639.
KLEIN. Zeitsch. f. Inn. Med., vol. 102, 2/3.
ID. Zentralblatt f. Inn. Med., n. 48, 1925.
KOEHLER, BRUNQUIST, LOEWENHART. Journ. Biol. Chem., vol. 46, n. 2, 1925.
KNOPP, EMBDEN. Citato da SNAPPER.
ISAAC. Ergebniss. d. Inn. Med. u. Kind., vol. 27, 1925.
JACOBY. Deut. Med. Woch., n. 2, 1926.
JAKSCH WARTENHORST. W. Med. Woch., 22. 1924; e M. M. Woch., 1925, p. 373.
LABBÉ et BAUMGARTEN. S. M. Hôp. d. Paris, 15 marzo 1914.
LABBÉ et CHEWKI. Presse Médical, n. 79, 1926.
LABBÉ, HUTINEL et NEPVEUK. Paris Médical, 25 maggio 1921.
LABBÉ. Arch. App. Digest., febbraio 1924, aprile 1926.
ID. S. M. Hôp. d. Paris, n. 33, 31 luglio 1924.
LABBÉ et NEPWEUK. C. R. S. Biol., vol. 87, p. 608, 1922.
LAFOURCHADE. Soc. Chirurg., 4 febbr. 1926. Citato da AUBERTIN.
LATER, GAMBLE, ROSS, TISDALL. Citati da TALBOT.
LE LORIER. Citato da LABBÉ.
LEPINE. Citato da DELORE.
LOMBARDO. Annali di Clinica Medica e Medicina Sperim., 1923.
LORENZANI. Policlinico sez. Pratica, n. 5, 1920.
LETULLE. *Examens de Laboratoire. Traité de Patologie Medical.* Paris, p. 199.
LOEB, ACTLEY e BENEDICT. Journ. Biol. Chem., vol. 60, n. 3, 1924.
LORANT. Klin. Woch., n. 6, 1926.
MAC ADAM e GORDON. Lancet, n. 11, 1922.
MAGNANIMI.
MANFREDI. Rinnovamento Medico, 1925, nn. 10, 11, 12.
MANISCALCO. Boll. Soc. Biologia Sperimentale, n. 4, 1926.
MANN, FRANK. Journ. Am. Med. Ass., vol. 85, n. 19, 1925.
MANN e MAGAT. Arch. of Int. Med., luglio-agosto 1922. Ergebniss. der Phis., vol. 23, p. 212, 1924.
MARAGLIANO E. (Scuola di) v. BARLOCCO. Clinica delle malattie renali, Torino, 1927.
ID. Clinica Medica Italiana, 1922.
MARAGLIANO D. Relazione al Congresso 1925 Roma. Policlinico, sez. Prat., p. 1689, 1925.
MARINO e CANNAVO. Problemi della Nutrizione, V e VI, 1926.
MARFAN. *Les vomissements periodiques.* Masson, 1921.
MAURERT e SIEBERT. Zeit. f. Klin. Med., vol. 101, p. 47, 1924.
MEYER e BAMBERGER. Deut. Med. Woch., n. 27, 1925.
MERKLEN, WOLF BICART. Soc. Méd. Hôp., 19-2-926; Presse Méd., p. 247, 1926.
MICHELI. Archivio per le Scienze Mediche, vol. 31, n. 2.
MICHELI e BORELLI. Archivio Scienze Mediche, vol. 31, n. 12.
MICHELI. *Lezioni Cliniche*, 1923-1925.
MIRANDA e TESAURO. Atti R. Acc. Med. Chir. di Napoli; Policlinico, sez. Pratica, p. 919, anno 1926.
MODIGLIANI. Policlinico, sez. Pratica, pp. 1349 e 1382.
MONCEAU. *Metabolisme proteique dans la tuberculose.* Paris, 1924.
MOREL e MOURIQUAND. S. M. Hôp. de Paris., 1913.

MOZER. Annales de Médecine, vol. 15, n. 6, 1924.
NELKEN e STEINITZ. Zeitsch. f. klin. Med., 4/5, 1926.
NOGUCHI INOSUKE. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., vol. 108, p. 73, 1925.
NOORDEN VON. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 108.
NOORDEN VON. Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2ª Edizione.
NONNEMBRUCH. M. Med. Woch., 1925, n. 26.
OLIVER. Lancet, 10 aprile 1926.
PADDOCK. Journ. Am. Med. Ass., vol. 82, n. 23, 1924.
PARNAS e HELLER. Bioch. Zeitsch., vol. 152, n. 1, 1924.
PARNAS. Bioch. Zeitsch., vol. 155, nn. 3 e 4, 1925.
PARTURRIER. C. R. Soc. Hôp., d. Paris, 10 aprile 1924.
PAVESI. Clinica Medica Italiana, n. 5, 1925.
PERRONCITO A. Boll. Soc. Med. Chir. Pavia, p. 27, 1924.
PETREN. Congresszent. f. Inn., Med., XLII, p. 534.
PICK. Congresszent. f. Inn. Med., XLI, p. 682.
PITTARELLI. Folia Medica, 17, 1923.
POGGIO. Giornale di Clinica Med., XV, 1922.
ID. Riforma Medica, n. 40, 1921.
POLIAK. Clinica Medica Italia, n. 1, 1925.
PRIBRAM e KLEIN. Zentralbl. f. Inn. Med., n. 42, 1924.
ID., ID. Mediz. Klin., XIX, n. 23.
QUEIROLO. Relazione XI Congresso Med. Int., vol. III, p. 51.
QUAGLIARELLO. Boll. Soc. Biol. Sperimentale, n. 4, 1926.
RACCHIUSA. Boll. Soc. Biol. Sperim., n. 1, 1926.
REALE. *Manuale di Chimica Clinica.*
REWILLET. Lyon Médical, p. 815, 1914.
RICHTER. Med. Klin. nn. 20 e 40, 1924.
ROLLA. *Tesi di docenza.* Genova, 1919.
ROSEMBLOON. New York Med. Journ., 102, p. 294, 1915. Citato da FEINBLATT.
SABATINI. Policlinico, sez. Medica, n. 5, 1920.
SALOMONSEN e HARBOE. Acta Medica Scand., V e VI, 1926.
SATTA. Beiträge zur Chem. Phys. u. Path., vol. VI, nn. 1-2 e 8.
SCHNEIDER. Ann. d'Anat. Patol., n. 6, 1925.
SCHWARTZ. W. Med. Woch., n. 33, 1899.
SCHUPFER. Policlinico, 1896.
SHORT. Journ. of Biol. Chem., 1920, t. XLI.
SIEBEK. Beurt. und Behandl. der Nierenkranker, 1920.
SNAPPER. Terapia Contemporanea, 1925, n. 1; W. Kl. Woch., n. 2, 1926
STARR e FITZ. Arch. of Int. Med., vol. 33, p. 97, 1924.
STAUB, GÜNTHER. Klin. Woch., 52, 1923.
STIEGLITZ. Arch. of Int. Med., vol. 33, n. 4, 1924.
STRAUB. Deut. Arch. f. Inn. Med., 109, p. 223, 1913.
SUNZERI. Boll. Soc. Biol. Sper., vol. 1, n. 2.
TALBOT. J. Am. Med. Ass., 12 luglio 1924.
THALIMER. J. Am. Med. Ass., n. 4, 1923.
THANNAUSER e MARKOWICZ. Klin. Woch., 44, 1925.
UMBER. Zeits. f. Phis. Chem., vol. 32, 1901.
VALAGUSSA. *Consultazioni di Terapia infantile.* Roma, 1922.
VAN SLYKE, AUSTIN, CULLEN. J. Biol. Chem., CIII, p. 277, 1922.
VILARET, BENARD, BIANCANI. Paris Médical, 44, 1925.
VOLTERRA. Rivista Critica di Clinica Medica, 1926.
WABURG. Acta Med. Scand., p. 161, 1925.
WALTER e MAYO. Journ. Am. Med. Ass., vol. 85, n. 12, 1925.
WITNEY. Arch. of Int. Med., dicembre 1917.

Roma, 1928 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXV Roma, 1° Aprile 1928 Vol. XXXV-M (fasc. 4)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale e semeiotica (2ª)
della R. Università di Napoli
diretto dal prof. G. Zagari

Influenza del sistema nervoso centrale sull'equilibrio elettrolitico del sangue

per il prof. Luigi Condorelli, aiuto.

Una serie di dati di fatto, fin'ora raccolti, ci hanno dimostrato in modo indubbio l'esistenza di un meccanismo regolatore dell'equilibrio elettrolitico del sangue, della cui funzione è espressione il normale contenuto in sali inorganici del sangue.

I fattori esterni, che tendono a turbare bruscamente l'equilibrio elettrolitico del sangue (iniezioni endovenose di sali di Ca o di K, ecc.) determinano l'entrata in funzione di questo meccanismo regolatore. I fenomeni che si determinano in simili circostanze sono complessi; da una parte si ha la rapida sottrazione dal sangue circolante del sale iniettato, dall'altra si verificano modificazioni più o meno cospicue nel tasso ematico di altri elettroliti, con che l'organismo cerca di ristabilire il turbato equilibrio tra ioni alcalini e ioni terrosi.

Delle rcerche istituite con l'intento di studiare quali organi, o tessuti, principalmente prendessero parte a tali fenomeni ci hanno dato risultati degni di qualche rilievo.

Mentre con i mezzi di tecnica attuali (blocco) non si è riuscito a mettere in evidenza una speciale importanza del sistema reticolo-endoteliale nella fissazione del Ca iniettato endovena (1), abbiamo viceversa potuto vedere che il

(1) Archivio di Farm. sperimentale e Scienze aff., 1927.

fegato prende una parte cospicua nei fenomeni di ristabilimento dell'equilibrio elettrolitico. Però tale funzione appare diffusa a tutti i tessuti.

D'altra parte abbiamo visto come l'ormone paratiroideo agisca in modo spiccato sulla regolazione dell'equilibrio elettrolitico del sangue, non solo inducendo aumento del tasso calcemico (Collip, Clark, Scott, ecc., ecc.), ma bensì provocando una diminuzione degli alcalini del sangue e specialmente del K (Condorelli) (1).

Abbiamo così un secondo anello della catena: gli scambi elettrolitici, che si verificano tra sangue e tessuti, sono influenzati da uno o più ormoni. Ciò appare tanto più chiaro, in quanto negli animali paratiroidectomizzati esistono più delle turbe dell'*equilibrio elettrolitico del sangue,* che delle modificazioni nel bilancio dei diversi metalli. Ciò è stato ben dimostrato in alcune mie ricerche, che hanno messo in evidenza che unica causa dell'ipocalcemia degli animali paratiroidectomizzati è la regolazione del tasso calcemico ad un livello più basso che normalmente.

Il modo con cui agisce l'ormone paratiroideo, è ancora del tutto oscuro: agisce direttamente influenzando gli scambi osmotici tra tessuti e sangue? Ovvero agisce attraverso il tramite del sistema nervoso?

Prima di affrontare la soluzione di un simile quesito, è necessario chiarire l'influenza che può avere il sistema nervoso sulla regolazione dell'equilibrio elettrolitico del sangue. La minuta conoscenza di un meccanismo nervoso regolatore sarebbe un caposaldo importante per il successivo svolgersi delle ricerche sul meccanismo d'azione dell'ormone paratiroideo.

Si devono anzitutto distinguere due diversi modi di considerare il problema.

1) Azione diretta del sistema nervoso sull'equilibrio elettrolitico del sangue.

2) Azione indiretta: influenza del sistema nervoso su organi a secrezione interna (paratiroidi), i cui ormoni possano influire sulla composizione inorganica del sangue.

I dati sperimentali e clinici che possediamo sull'argomento sono quanto mai scarsi.

I) *Azione diretta del sistema nervoso sullo equilibrio elettrolitico del sangue.*

a) *Sistema nervoso centrale.*

È noto che nel midollo allungato esistono degli importanti centri della vita vegetativa, la cui lesione apporta delle turbe nella composizione chimica del sangue e nella secrezione urinaria di alcune sostanze.

Claude Bernard scoprì che la puntura di un punto determinato del pav. del 4° ventricolo (parte media del calamo strittorio) determina poliuria, accompagnata o no da glicosuria. Kahler ed Eckhard trovarono all'estremità anteriore del funiculus teres, un centro poliurico: la puntura di uno solo di questi centri è capace di determinare la poliuria.

Per Jungmann e Meyer gli effetti della puntura sul centro di Bernard e su quelli di Eckhard e Kahler sono identici: secondo questi autori la puntura di Bernard distrugge le fibre originatesi dal centro del funiculus teres.

(1) Bollett. della Soc. di Biol. Sperimentale, 127.

È ancora discusso e dubbio se gli effetti fisiologici di queste punture, che apportano delle modificazioni nella composizione chimica del sangue e nella diuresi, siano effetti di lesioni irritative o distruttive. Come anche non è pacifico che il meccanismo, con cui tali punture agiscono, sia quello di una eccitazione o inibizione nervosa degli organi periferici: secondo Schlayer l'azione è indiretta, giacchè la puntura di questi centri agirebbe sull'ipofisi, e sarebbe precisamente la mobilizzazione dell'ormone ipofisario a determinare gli effetti fisiologici (poliuria) della puntura del 4° ventricolo.

Bruggs e Lewy pongono anche loro nella midolla allungata il centro della regolazione del tasso ematico del Na Cl.

Le questione della regolazione ematica del tasso del Na Cl, si riconnette strettamente alla patogenesi del diabete insipido, di cui i più recenti studi (Leschke, Veil) distinguono due forme: quella ipercloremica e quella ipo, o normocloremica. Sarebbe troppo semplicistico ammettere che la forma ipercloremica dipendesse esclusivamente da uno squilibrio tra secrezione urinaria dell'acqua e secrezione di sali, e fosse causato da una turba funzionale dei reni: la semplice ritenzione non può mai spiegare un aumento costante del tasso di una sostanza nel sangue. È necessario sempre ammettere una turba della regolazione. Le lesioni nervose, che si sono riscontrate nel diabete insipido, sono localizzate nel mesencefalo (Leschke) e nel tuber cinereum; dunque bisogna vagliare anche la possibilità che lesioni di queste regioni del sist. nerv. centrale apportino delle modificazioni del tasso ematico del Na Cl. Tutte le lesioni nervose riscontrate nel diabete insipido, possono anche rappresentare una parte importantissima nelle turbe del contenuto acquoso del sangue e della diuresi acquosa, che si riscontrano nel diabete insipido.

Ma turbe simili a quelle che si riscontrano nel diabete insipido più o meno transitoriamente, possono anche rinvenirsi in svariate lesioni del sistema nervoso (apoplessia, commozioni cerebrali, meningite, encefalite, lues cerebri, traumi cranici): la genesi in tali casi potrebbe essere la stessa (turbe funzionali del mesencefalo, o del pavimento del 4° ventricolo), ma la durata sarebbe breve (confronta Leschke, Holzer e Klein).

Nessun dato di fatto, diretto o indiretto, ci fornisce dei chiarimenti circa i rapporti esistenti tra tasso ematico del Ca, K, P e sistema nervoso centrale; ricerche sistematiche mancano in proposito.

b) *L'azione del simpatico e del parasimpatico*, sull'equilibrio elettrolitico del sangue è appena abbozzata. Degli studi molto frammentari, e fatti più a tesi che con vero criterio indagatore, tendono a dare una certa importanza al vago ed al simpatico nella regolazione del tasso calcemico.

In altro lavoro (1) mi sono occupato della questione ed ho dimostrato come i dati fin'ora raccolti in pro di questa tesi, sono assolutamente destituiti di ogni fondamento.

II) *Influenza del sistema nervoso su organi a secrezione interna, che influiscono sulla regolazione dell'equilibrio elettrolitico del sangue.*

Anche su quest'argomento si può dire che ci manchino assolutamente dati clinici e sperimentali di qualche valore.

(1) Archivio di Pat. e Clinica Medica, 1926.

La ghiandola che notoriamente ha una grande influenza sull'equilibrio elettrolitico del sangue, è la paratiroide.

L'ipofisi ha una parte più o meno preponderante (a seconda degli AA.) nella patogenesi del diabete insipido, ma ai rapporti tra diabete insipido e turba dell'equilibrio elettrolitico del sangue abbiamo più su accennato.

Nessuno sperimentatore ha studiato mai le alterazioni funzionali e strutturali delle paratiroidi, in seguito a lesione di determinate zone del sistema nervoso centrale: l'esperimento dunque nulla ci dice in proposito.

I dati clinici ed anatomo-patologici mancano ugualmente a tal riguardo: nessuna lesione del sistema nervoso centrale è stata fin'ora imputata di avere apportato delle turbe più o meno gravi alla funzione paratiroidea.

I rapporti intercedenti tra ablazione delle paratiroidi ed alterazioni del sistema nervoso centrale sono stati recentemente oggetto di indagini sperimentali da parte di Wersilov: in 10 conigli, cui ha asportato le paratiroidi, ha riscontrato delle fini alterazioni citologiche a carico dello striato, prevalentemente, ma anche nei talami ottici e nelle cellule corticali. Secondo l'A., specialmente nei conigli in cui era più evidente la rigidità muscolare, le lesioni a carico dello striato erano notevoli.

Naturalmente queste ricerche dicono molto poco per il nostro quesito.

Anzitutto fini alterazioni citologiche nei centri nervosi, si trovano sempre nei casi in cui esistono gravi alterazioni umorali (diabete, acidosi, uremia). Ciò è assodato con ricerche anatomo-patologiche (Nicolesco e Raileanu, De Crinis), sia sperimentalmente provocando acidosi con perfusioni di $Na\,H_2\,P\,O_4$ (De Crinis). D'altra parte, Dye ha riscontrato le stesse lesioni citologiche, che si generano nell'encefalo nella tetania paratiroipriva, negli animali, cui si erano state asportate le tiroidi soltanto, e negli stati di esaurimento per fatica. Le suddette lesioni sono quindi da ritenersi come effetto dell'alterazione umorale, che si verifica durante la tetania paratiroipriva. Non si ha alcun dato, per ammettere che esse rappresentino alterazioni trofiche dei centri, consecutive all'ablazione dell'organo periferico. In conclusione, sia per l'estensione delle alterazioni trofiche delle cellule ganglionari, sia per la banalità delle lesioni, gli esperimenti di Wersilov non dimostrano l'esistenza di alcun centro che presiede al trofismo o alla funzione delle paratiroidi.

Date le nostre scarsissime conoscenze sui fattori nervosi che governano la regolazione dell'equilibrio elettrolitico del sangue, mi è sembrato che fosse opportuno iniziare delle ricerche sistematiche, tendenti a studiare i rapporti esistenti tra i centri nervosi e la composizione minerale del sangue. Essendo su tale argomento il campo completamente vergine, ho indagato sistematicamente le turbe che eventualmente inducessero sull'equilibrio elettrolitico del sangue, le lesioni di diverse regioni del midollo allungato, del ponte, del mesencefalo, del diencefalo, della corteccia, ecc. ecc. Gli esperimenti sono stati istituiti in questo modo: dopo una serie di determinazioni di Na, K, Ca, Cl e P inorganico, eseguite nel siero di sangue dell'animale, a digiuno da 12 ore, si eseguiva l'operazione sui centri nervosi; si prelevava poi il sangue ogni dodici ore, per più giorni di seguito, e si registravano i risultati delle analisi.

L'animale era sacrificato dopo alquanti giorni dall'operazione. Dopo indurimento dell'encefalo, venivano fatte delle selezioni seriali per determinare esattamente la topografia delle lesioni: quando gli animali erano sacrificati molto tempo dopo l'operazione, per constatare meglio l'estensione delle lesioni si facevano delle sezioni istologiche seriali. Le ricerche chimiche sono state eseguite con la tecnica da me altrove esposta (1).

Espongo senz'altro i risultati dei miei esperimenti.

ESPERIENZA I. — Cane Kg. 9.

Nei giorni 27, 28 e 29 ottobre 1926 si preleva al mattino, essendo l'animale a digiuno dal pomeriggio del giorno precedente, un campione di sangue dalla marginale dell'orecchio. Il 29 sotto anestesia morfino-eterea si procede alla puntura del 4° ventricolo. Con uno specillo si determina una lesione immediatamente all'esterno dell'ala bianca interna sia d. che a s. Si preleva il sangue dopo 4 h., dopo 24 e dopo 48 ore.

	Prima dell'operazione		
	27-X-1926	28-X-1926	29-X-1926
Cl	356.9 (2	360.7	355.7
P	2.96	3.02	3.01
Na	329.00	352.00	331.00
K	12.79	13.02	13.05
Ca	9.46	9.64	9.34

	4 h. dopo l'operazione	dopo 24 h.	dopo 48 h.
Cl	344	361.8	360.7
P	3.49	3.23	3.15
Na	314.00	340.00	336.00
K	9.94	13.18	12.79
Ca	8.74	10	9.86

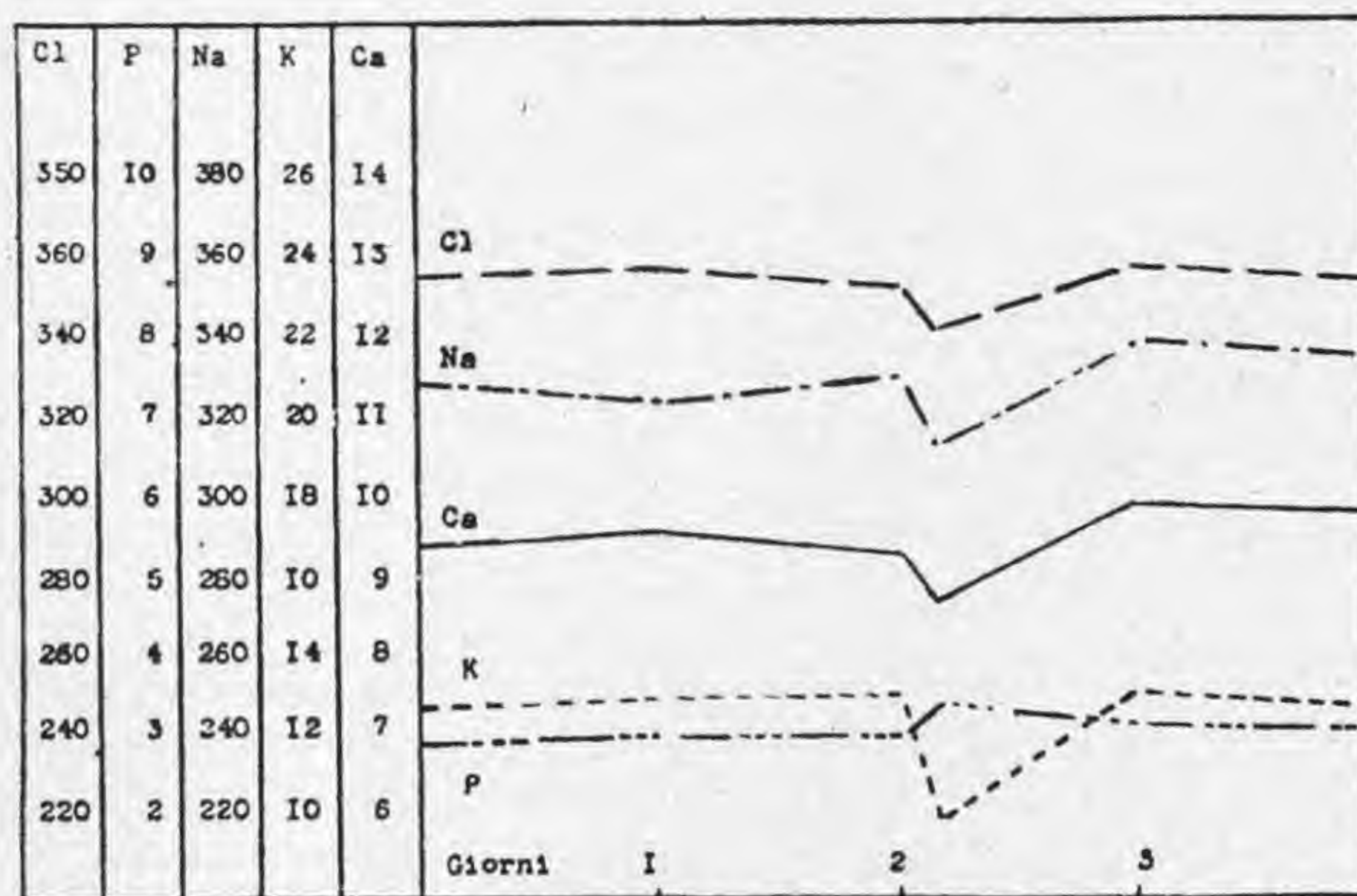



FIG. 1.

In questo esperimento (Fig. 1) non si sono registrate, dopo l'operazione, delle rilevanti modificazioni dell'equilibrio elettrolitico del sangue. Solo dopo 4 ore si è avuto una modica diminuzione della concentrazione di quasi tutti gli elettroliti (Ca, K, Na, Cl), ma ciò forse in relazione ad una passeggera idre-

(1) Archivio di Farm. sper. e Scienze affini, 1925-1926; Giornale di Immunologia e Batteriologia, 1927.

(2) In questa tabella e nelle seguenti le cifre rappresentano mgr. % di siero.

mia, conseguente all'emorragia subita durante l'operazione. Dopo 24 ore però anche questa lieve modificazione era scomparsa. Si può ben dire dunque che la puntura del 4° ventricolo non ha apportato alcuna modificazione del tasso dei sali minerali del sangue.

Esperienza II. — Cane Kgr. 8. 9.

Nei giorni 15, 16 e 17 dicembre 1926 si preleva nelle solite condizioni il sangue per l'analisi chimica. Il giorno 17, sotto anestesia morfino-eterea, si procede alla craniotomia; si incide la dura madre a d. del seno longitudinale, e si penetra con lo specillo un po' all'indietro della frontale ascendente, dando un'inclinazione verso l'interno e l'indietro, fino a raggiungere la base del cranio. Si preleva sangue dopo 8 ore, dopo 20, e poi ogni 24 ore, fino a 6 giorni, dopo l'operazione. L'animale è sacrificato due mesi dopo l'operazione. All'autopsia viene trovato affetto di carcinoma del polmone con metastasi epatiche. I tagli seriali del cervello indurito, e le sezioni istologiche dimostrano le alterazioni seguenti.

Lungo il percorso fatto dallo specillo si ritrova tessuto cicatriziale e cisti, quale esito di rammollimenti emorragici. Il percorso, fatto dallo specillo, si può così ricostruire, in base alle lesioni trovate (fig. 2). Per via transcorticale (parte più elevata della parietale ascendente), lo specillo attraversa il v. lat. destro, e penetra tra il nucleo caudato e il talamo ottico, procede in direzione mediana e posteriore, attraversando dall'alto in basso e dall'esterno all'interno, la parte più alta del nucleo esterno e consecutivamente la parte anteriore del nucleo interno del talamo, fino a sfiorare la parete del 3° ventricolo, si affonda poi in basso, fino a raggiungere la parte posteriore del chiasma, ed anteriore del *tuber cinereum*: delle cisti si riscontrano lungo il tragitto dello specillo, e precisamente: due piccole nella parte superiore del nucleo esterno del talamo ottico di d., una grande nel nucleo interno in vicinanza della parete del 3° ventricolo, ed una allungata al di sopra del chiasma dei nervi ottici.

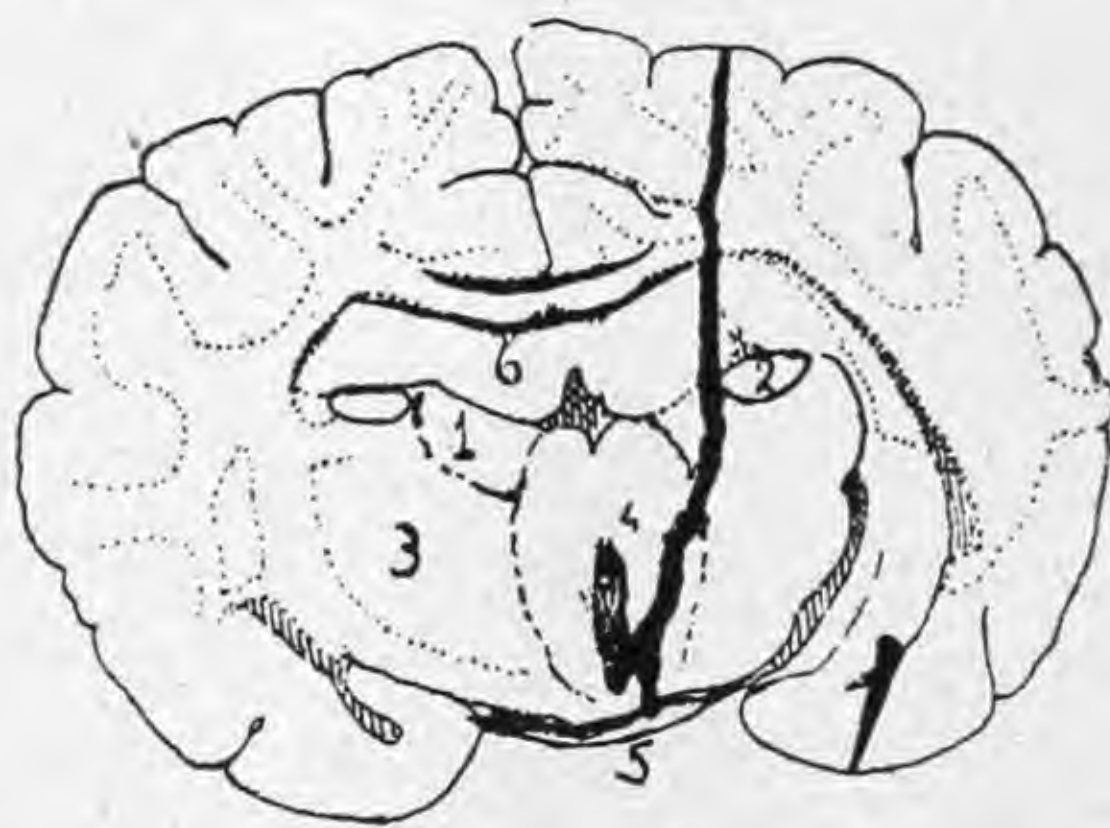



Fig. 2. (Schematica). — Sezione ant. del taglio frontale condotto al livello della lesione. — 1) nucleo superiore del talamo ottico; 2) nucleo caudato; 3) nucleo esterno del talamo ottico; 4) nucleo interno; 5) chiasma del n. ottico; 6) trigono.

Prima dell'operazione.

	15-XII-1926	16-XII-1926	17-XII-1926
Cl	376.30	380.20	378.10
P	3.31	3.40	3.53
Na	372.70	368.6	364.2
K	10.42	11 02	10.94
Ca	9.82	10.00	10.02
N. proteico	1106	1108	1105

Dopo l'operazione.

	dopo 8 h.	d. 20 h.	d. 2 g.	d. 3 g.	d. 4 g.	d. 5 g.	d, 6 g,	d. 11 g.
Cl	376.3	376.3	383.4	399.37	422.45	417.12	394.05	368.65
P	5.59	4.35	3.62	3.38	3.41	3.62	4.32	3.31
Na	400.00	390.00	365.00	370.00	410.00	360.00	395.00	352.00
K	19.9	19.26	17.47	16.48	19.43	24.27	27.24	16.23
Ca	8.75	8.48	8.66	8.03	8.66	7.93	7.32	8.50
N. prot.	1190	1134	1120	1129	926	938	896	934

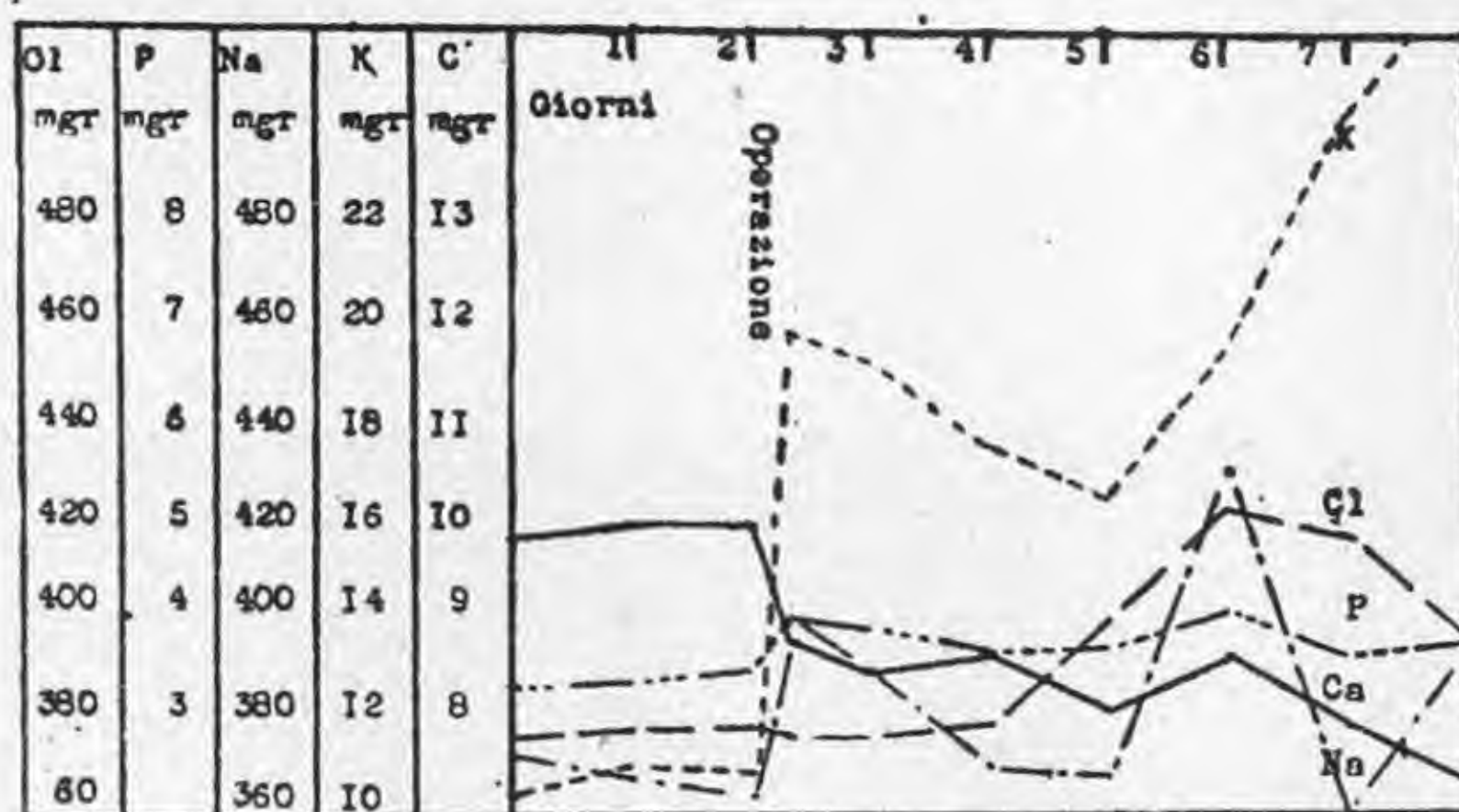



FIG. 3.

In questo esperimento (fig. 3) ho voluto anche studiare le variazioni dell'N proteico, per avere conto delle modificazioni del contenuto idrico del sangue dopo l'operazione. Quattro giorni dopo l'operazione noi vediamo istituirsi una notevole idremia, mentre subito dopo l'atto operativo, malgrado l'inevitabile emorragia che consegue alla trapanazione cranica, non si osservò alcuna alterazione del contenuto idrico.

In questo esperimento dobbiamo segnalare:

1) la notevole e stabile diminuzione del tasso del Ca;

2) il notevole aumento del K e del P inorganico;

3) l'aumento del Na, che nei primi 3 giorni non si accompagna ad alcuna variazione del Cl;

4) il Cl aumenta solo verso il 3° giorno, quando si ristabilisce l'idremia.

L'ulteriore diminuzione del Ca verso il 5°-6° giorno, secondo me è dovuto allo stabilirsi dell'idremia.

La causa dell'idremia probabilmente è da ricercarsi nell'anemia da salasso, o nel carcinoma da cui era affetto l'animale. Ad ogni modo, in seguito alla lesione nervosa, in questo animale si sono indotti una diminuzione del Ca, e un aumento del P, del K e del Na, che non sono in rapporto alcuno con spostamenti di masse idriche, giacchè l'idremia si è stabilita dopo cinque giorni. Purtuttavia bisogna riconoscere che l'esistenza — accidentale ed insospettata — in questo animale di un carcinoma, viene a togliere un po' della nettezza dei risultati.

ESPERIENZA III. — Cane mastino Kg. 15.

Nei giorni 20-21 e 22 dicembre 1926 si preleva il sangue per l'analisi chimica.

Il 22 sotto narcosi morfino-eterea si pratica la trapanazione del cranio, si incide la dura madre posteriormente un po' a destra della linea mediana e si penetra con lo specillo, inclinato verso la linea mediana e all'indietro,

tra il lobo occipitale ed il cervelletto; si affonda lo specillo fino a toccare la base del cranio. L'animale muore dopo 24 ore.

All'autopsia si constata, con i tagli seriali dell'encefalo (fig. 4), che lo specillo era penetrato sulla linea mediana, in corrispondenza del punto in cui l'acquedotto di Silvio si allarga per costituire l'apice del 4° ventricolo. Lo specillo è penetrato lungo il rafe ed arriva fino alla faccia ventrale del ponte con direzione antero-posteriore: le lesioni verso la parte ventrale del ponte sono piuttosto ampie ed un po' lateralizzate verso destra; sul pavimento del 4° ventricolo sono danneggiati i locus cerulei ed, in parte, le eminenzie teres; sono poi danneggiati il rafe, la bandelletta longitudinale posteriore, la sostanza reticolare, la parte più interna del nastro di Reil, le fibre trasversali della protuberanza e qualche fascio di fibre piramidali, nonchè qualche nucleo della sostanza grigia protuberanziale propriamente detta, il nucleo centrale superiore, ed in parte la sost. grigia pericavitaria dell'estremo post. dell'acquedotto di Silvio.

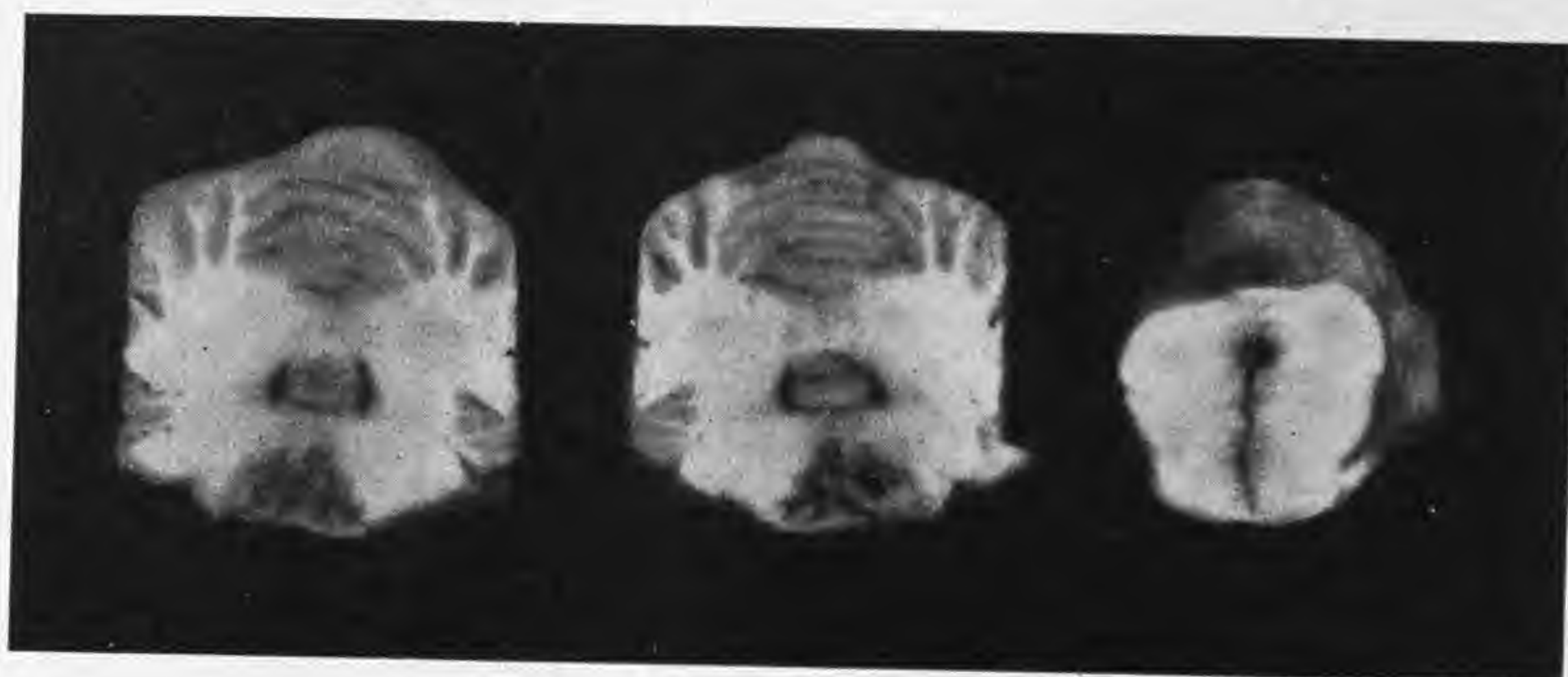



Fig. 4.

	Prima dell'operazione			
	20-XII-1926	21-XII-1926	22-XII-1926	24 ore dopo l'oper.
Cl	419.34	420.1	418.79	397.37
P	5.32	5.40	5.37	5.01
Na	372.00	364.00	371.00	370.00
K	19.58	17.32	18.49	18.74
Ca	10.54	10.62	10.49	9.84
N. proteico	966.00	970.00	968.00	812.00

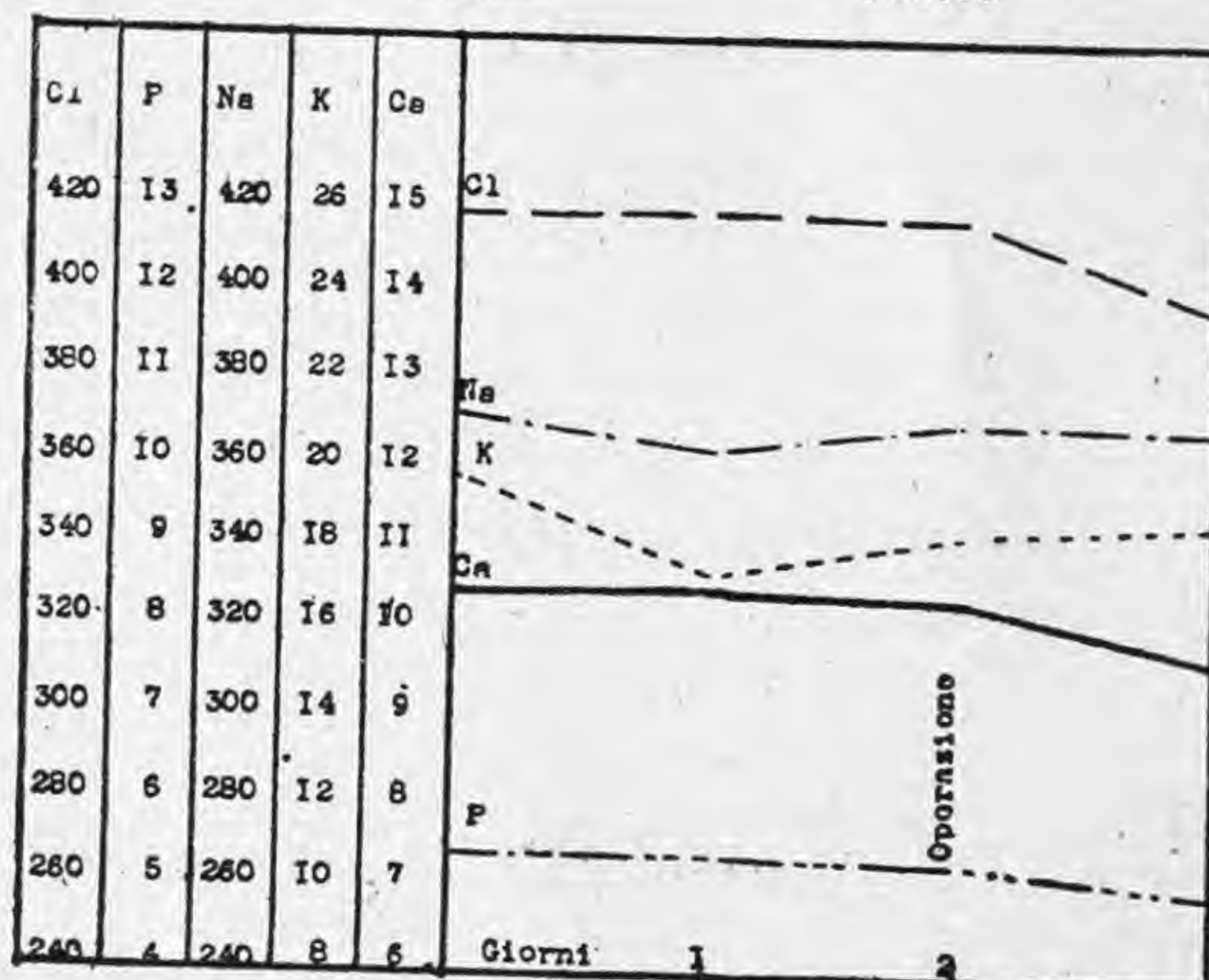



Fig. 5.

In questo esperimento (fig. 5) non abbiamo registrato alcuna netta variazione nell'equilibrio elettrolitico del sangue, a prescindere da una lieve diminuzione della concentrazione di quasi tutti gli elettroliti, dipendente, con molta verosimiglianza, da una modica idremia conseguente all'operazione: infatti l'N proteico da mgr. 966 % discese a mgr. 812.

ESPERIENZA IV. — Coniglio Kgr. 2.

Nei giorni 22, 23 e 24 dicembre 1926 si preleva ogni mattino un campione di sangue per l'analisi chimica. Il 24 dicembre sotto narcosi morfinica si procede alla craniotomia. Si incide la dura madre immediatamente a d. del seno longitudinale, si divarica la falce verso sinistra e si affonda lo specillo nell'incisura interemisferica in corrispondenza del becco del corpo calloso, si inclina lo specillo medialmente e all'indietro e si affonda fino a toccare la base del cranio. Il coniglio muore poco dopo 24 ore dall'atto operativo in preda a violente convulsioni. Si praticano sezioni seriali dell'encefalo per lo studio macroscopico ed istologico delle lesioni, che si possono così riassumere (fig. 6). Lo specillo si è fatto strada nella incisura interemisferica, in avanti della frontale ascendente, attraverso il becco del corpo calloso e dirigendosi indietro è penetrato nel 3° ventricolo, passando al di sopra del chiasma senza lederlo e distruggendo invece il *tuber cinereum* e la parte più bassa e mediale del talamo ottico di destra.

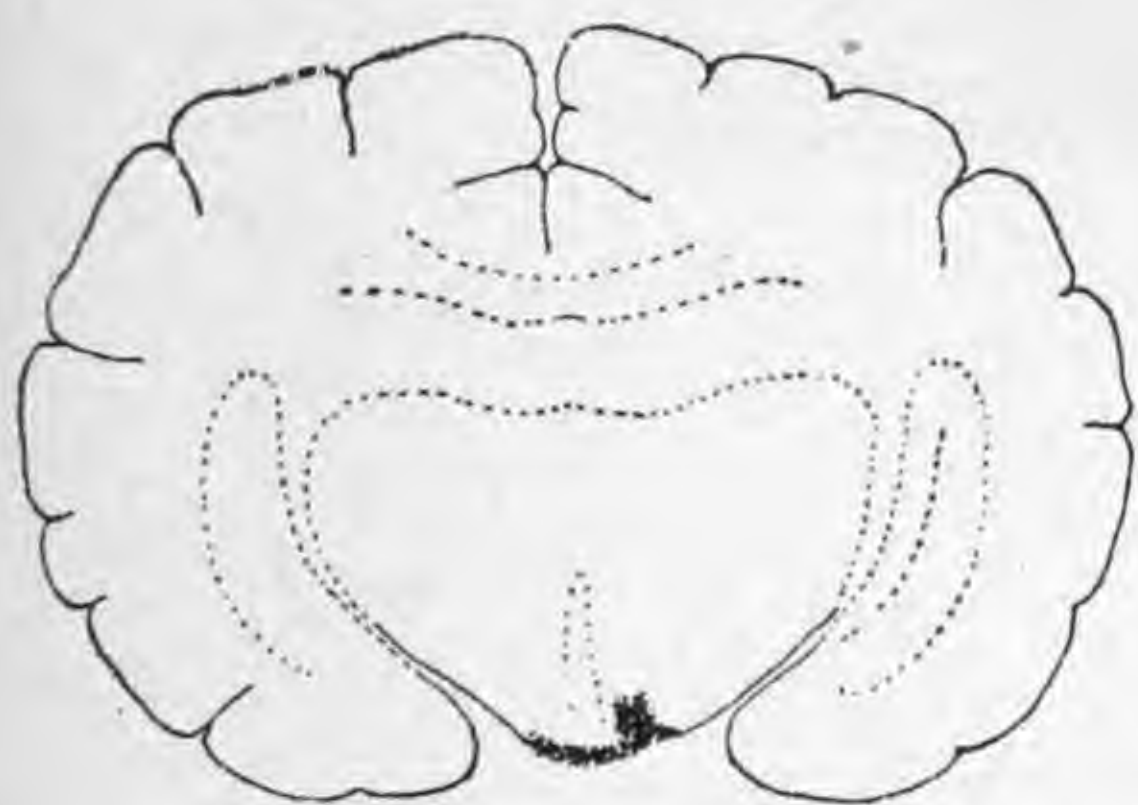



FIG. 6. (Schematica). — Sezione al livello del tuber. Il focolaio emorragico, che distrugge il tuber e la parte affatto inferiore nel nucleo interno del talamo ottico destro, è disegnato in nero.

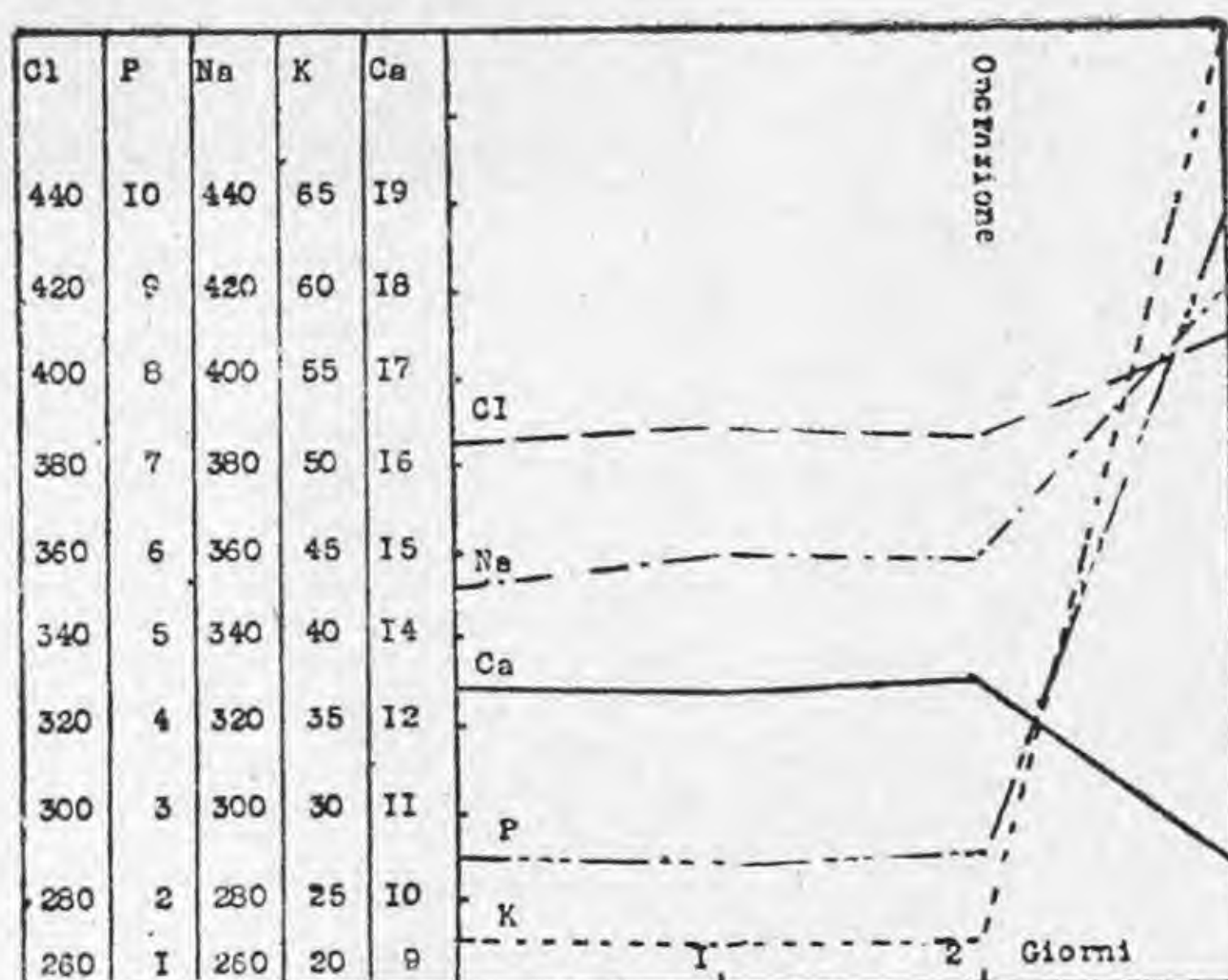



FIG. 7.

	Prima dell'operazione			24 ore dopo l'oper.
	22-XII-1926	23-XII-1926	24-XII-1926	
Cl	386.95	390.00	387 30	411.8
P	2.48	2.40	2.52	9.87
Na	352.4	360.00	358.00	422.00
K	22.72	22.37	22.50	74.42
Ca	12.50	12.40	12.54	10.36

In questo esperimento (fig. 7), in cui si è lesa la parte più mediale di uno dei talami ottici e si è distrutto il *tuber cinereum*, abbiamo avuto un'imponente turba dell'equilibrio elettrolitico del sangue, consistente in un cospicuo aumento degli alcalini Na e K, ma specialmente di quest'ultimo, una diminuzione del Ca, ed un aumento del P.

ESPERIENZA V. — Cane Kg. 10.

Nei giorni 8, 9 e 10 febbraio 1927 si preleva al mattino un campione di sangue per l'analisi chimica. Il giorno 10, sotto narcosi morfino-eterea, si pratica la craniotomia. Si incide la dura madre un po' a sinistra del seno longitudinale, si penetra con lo specillo nella incisura interemisferica, si perfora il corpo calloso e, rivolgendo lo strumento in basso ed esternamente, si raggiunge la base del cranio. Si preleva il sangue dopo 10 ore, e poi ogni ventiquattro ore fino a 6 giorni dopo l'operazione. L'animale è sa-

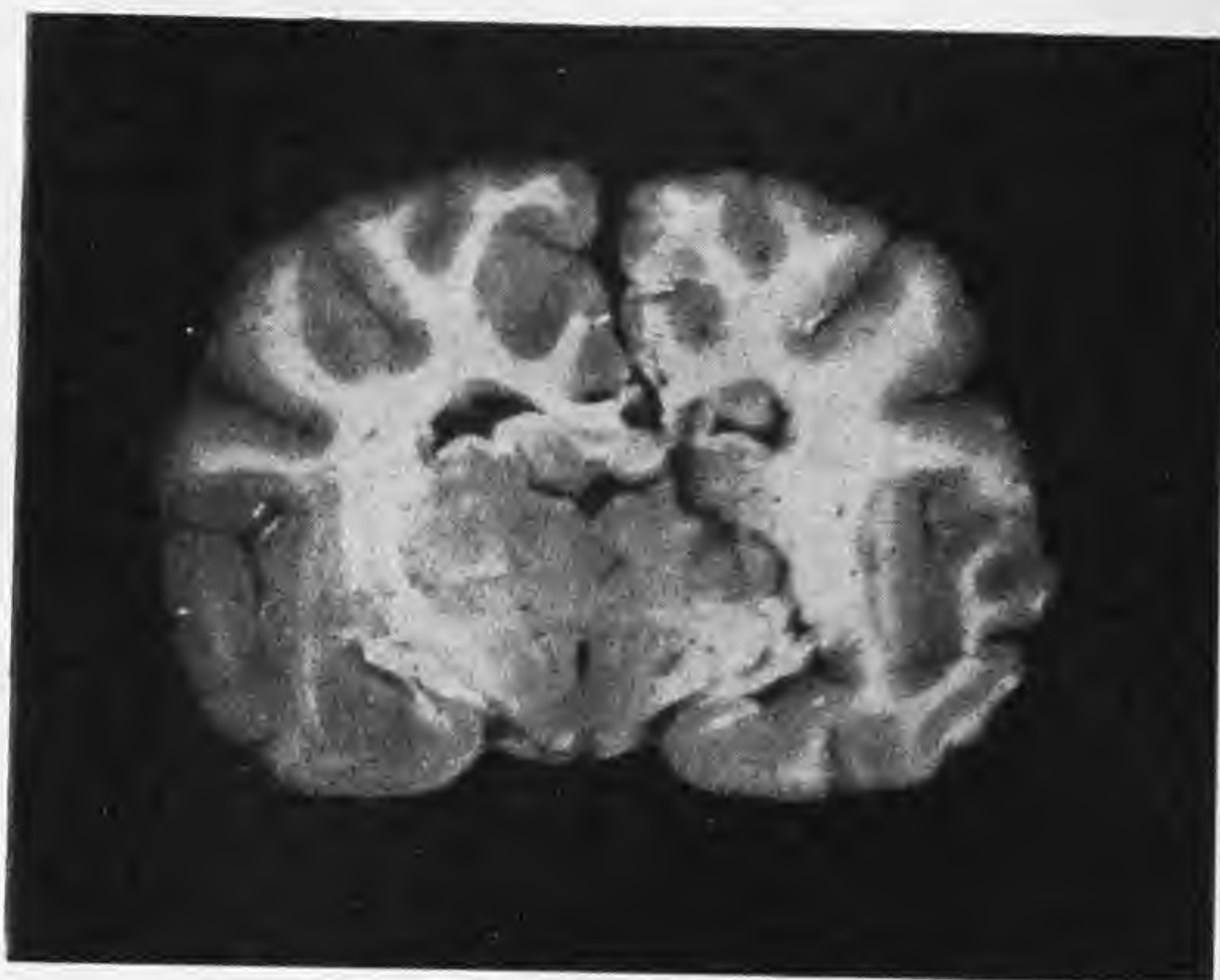



FIG. 8. — Sezione posteriore (taglio frontale al livello della lesione).

a b

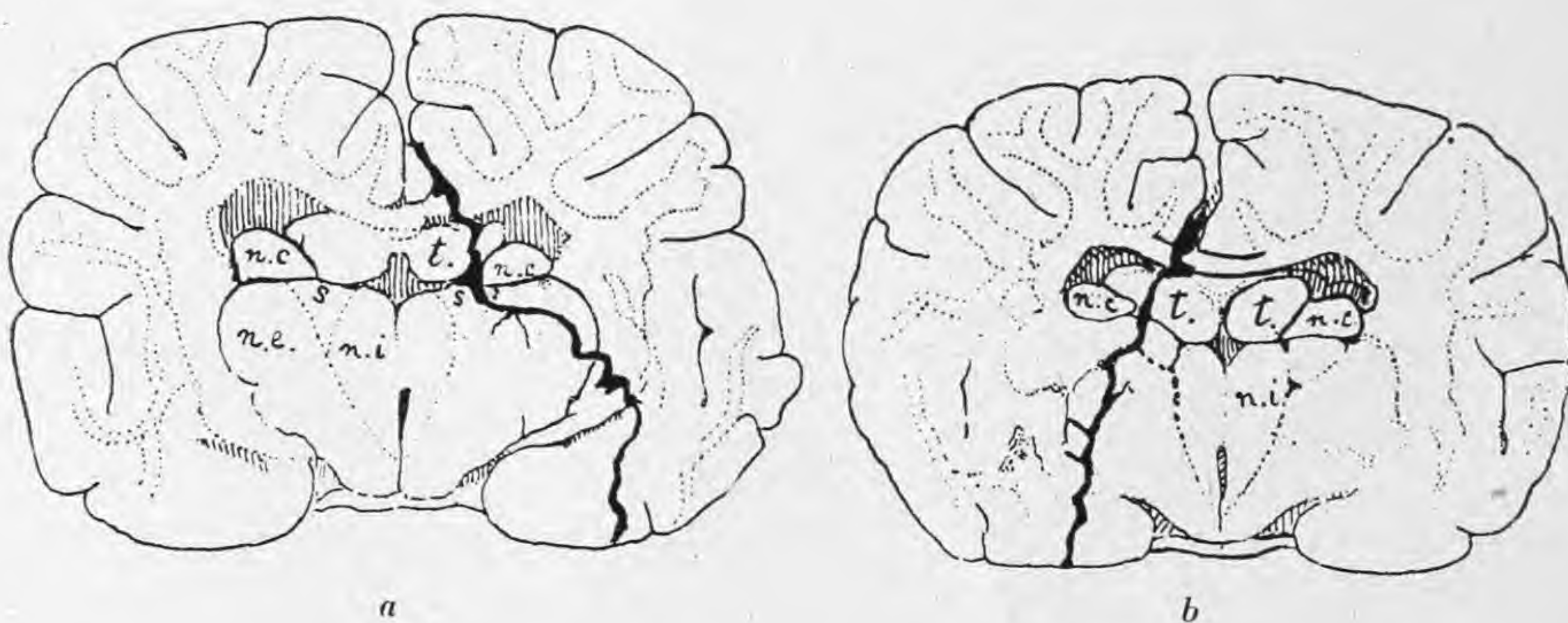



FIG. 9. — *t.* = trigono; *n. c.* = nucleo caudato; *n. e.* = nucleo esterno del talamo ottico: *n. i.* = nucleo interno; *S* = nucleo superiore (anteriore). La figura a sinistra (*a*) è la sezione posteriore; la destra (*b*) è la sezione anteriore.

crificato dopo 1 mese dall'operazione. Alla sezione seriale dell'encefalo si riscontrano le seguenti lesioni (fig. 8). Lo specillo ha attraversato il corpo calloso a sinistra della linea mediana, ed il pilastro anteriore s. del fornice; è penetrato tra la testa del nucleo caudato ed il talamo ottico, di sinistra; dirigendosi esternamente ha leso la parte più esterna del nucleo esterno del t. o., ha poi perforato la bandelletta ottica di sinistra, ed ha raggiunto la base del cranio attraversando l'estremo anteriore e mediale dell'occipito-temporale 2ª. Il nucleo lenticolare è stato rispettato, la capsula esterna appena sfiorata nella sua parte più bassa. (Fig. 9).

Prima dell'operazione.

	8-II-1927	9-II-1927	10-II-1927
Cl	346.00	344.10	345.7
P	3.11	3.01	3.20
Na	342.25	340.10	339.90
K	21.02	21.90	20.97
Ca	10.36	10.31	10.42

Dopo l'operazione.

	d. 10 h.	d. 14 h.	d. 2 g.	d. 3 g.	d. 4 g.	d. 5 g.	d. 6 g.
Cl	338.00	331.15	310.50	349.55	316.6	310.5	379.85
P	3.76	4.75	4.69	4.34	4.89	5.10	5.09
Na	375.6	358.00	339.45	381.40	358.20	324.85	304.5
K	25.85	30.96	20.02	20.18	20.59	22.24	21.40
Ca	8.57	6.96	8.74	8.92	8.58	8.39	8.78

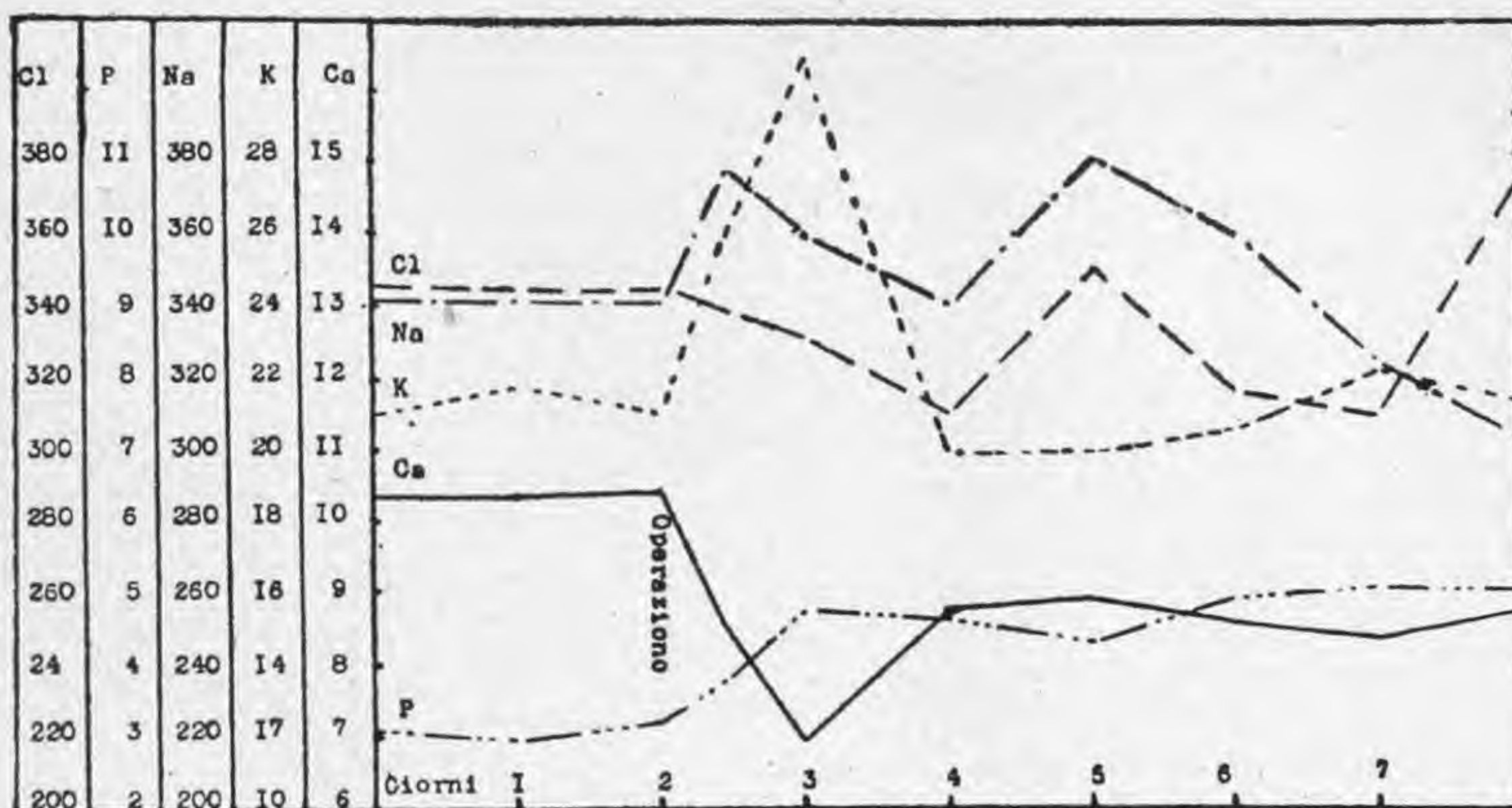



Fig. 10.

In questo esperimento (fig. 10), in cui si è lesa la parte esterna del talamo ottico di sinistra in tutta la sua altezza, si è avuto un cospicuo abbassamento del Ca, con l'acme dopo 24 ore, un discreto aumento del K e del P con l'acme anche dopo 24 ore. Il Na si è trovato anche aumentato, ma l'acme del suo aumento è dopo 10 ore. Il Ca, dopo 48 ore, è risalito rimanendo però ad un livello più basso di quello che era prima dell'operazione, e così è rimasto fino a 6 giorni dopo l'intervento.

Esperienza VI. — Cane Kgr. 12.

Nei giorni 16, 17 e 18 febbraio 1927, si preleva, la mattina, il sangue per l'esame chimico. Il giorno 18, sotto narcosi morfino-eterea, si pratica la craniotomia, si incide la dura madre a d. del seno longitudinale e si divarica la falce a sinistra, si penetra con lo specillo un po' a destra dell'incisura interemisferica, attraversando la parietale ascendente, e si raggiunge con lo strumento la base del cranio. Si studiano le variazioni dell'equilibrio elettrolitico del sangue fino ad una settimana dopo l'intervento. L'animale è sacrificato il 17 marzo 1927. Le sezioni seriali dell'encefalo dimostrano le seguenti

lesioni (figg. 11 e 12): lo specillo ha attraversato il corpo calloso a destra della linea mediana, è penetrato, attraversando la parte più mediale del nucleo caudato, nel talamo ottico di destra, che ha attraversato dall'alto in basso nella zona limite tra nucleo interno e nucleo esterno: dopo avere percorso

FIG. 11. — Sezione ant. del taglio frontale condotto al livello della lesione.

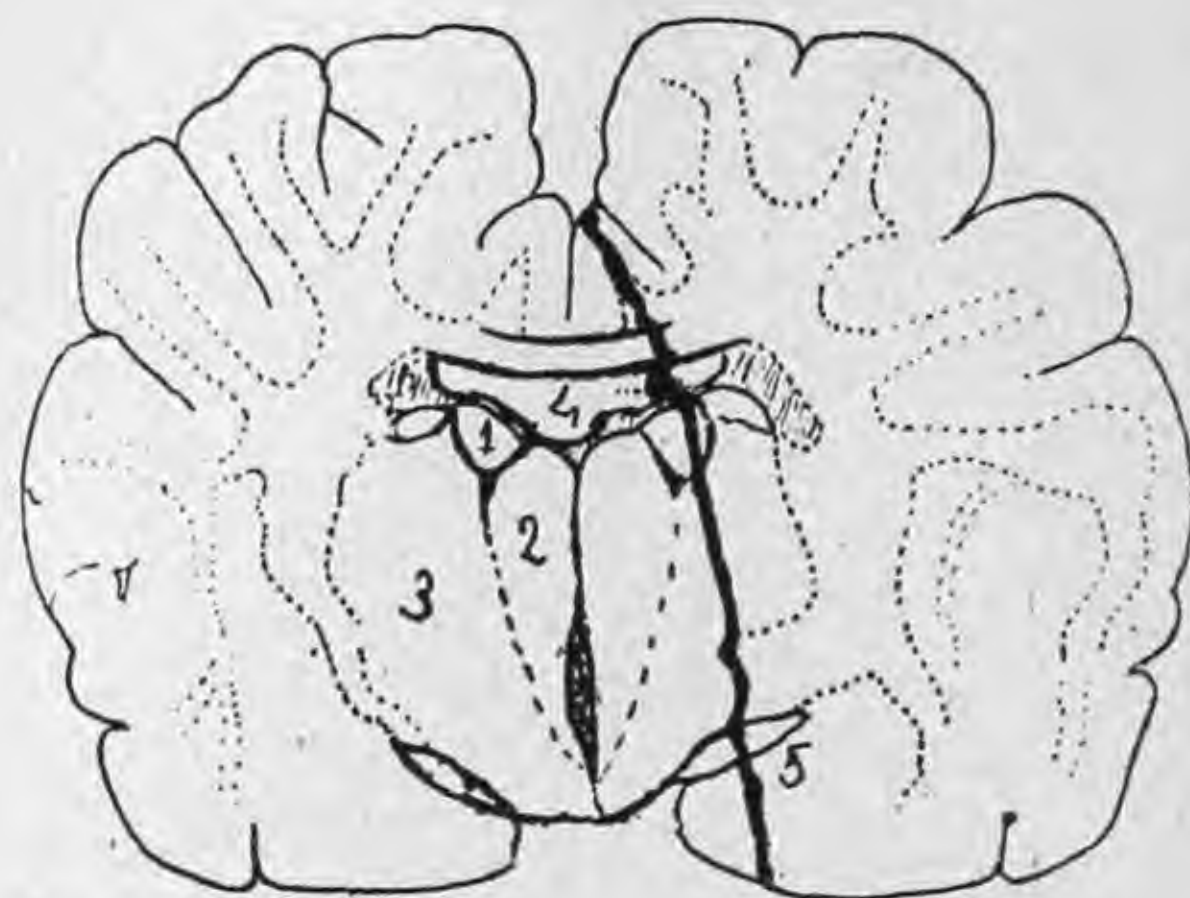



FIG. 12 (Schematica). — 1 = nucleo superiore del talamo ottico; 2 = nucleo interno; 3 = nucleo esterno; 4 = trigono; 5 = bandelletta ottica d.

la parte più esterna della regione sottotalamica, ha raggiunto la base del cranio perforando la bandelletta ottica e l'estremo mediale ed anteriore della temporo-occipitale 2ª. Lo specillo, nel suo percorso, ha prodotto una lesione perfettamente lineare e circoscritta.

Prima dell'operazione.

	16-II-1927	17-II-1927	18-II-1927
Cl	343.75	340.20	342.30
P	4.76	4.50	4.34
Na	355.75	352.30	353.21
K	17.89	18.01	17.34
Ca	12.00	12.20	12.35

Dopo l'operazione.

	d. 1 g.	d. 2 g.	d. 3 g.	d. 4 g.	d. 5 g.	d. 6 g.	d. 7 g,
Cl	354.40	318.90	301.15	319.00	297.60	301.15	297.50
P	3.10	2.69	2.89	3.93	4.21	3.31	4.14
Na	354.3	352.85	335.00	345.45	344.00	336.4	302.25
K	28.64	19.78	18.69	19.73	17.04	17.50	16.33
Ca	11.43	10.6	9.6	12.6	13.00	11.00	11.00

In questo esperimento (fig. 12), in cui si è provocata una lesione circoscritta interessante la zona limite tra nucleo interno e nucleo esterno del talamo ottico, si è avuto un abbassamento del tasso calcico, che ha raggiunto l'acme dopo 3 giorni dall'operazione, e un aumento discreto del K, con l'acme 24 ore dopo l'operazione. Il P inorganico è invece lievemente diminuito.

ESPERIENZA VII. — Cane spinone Kg. 14.

Nei giorni 18, 19 e 20 febbraio 1927, al mattino, si preleva il sangue per l'analisi chimica. Il 20, sotto narcosi morfino-eterea, si pratica la cranio-

tomia. Incisione della dura madre a sinistra della linea mediana. Si introduce lo specillo all'apice dalla parietale ascendente, spingendolo all'indietro fino a raggiungere la base del cranio. Si studia l'equilibrio elettrolitico del sangue fino a 8 giorni dopo l'operazione.

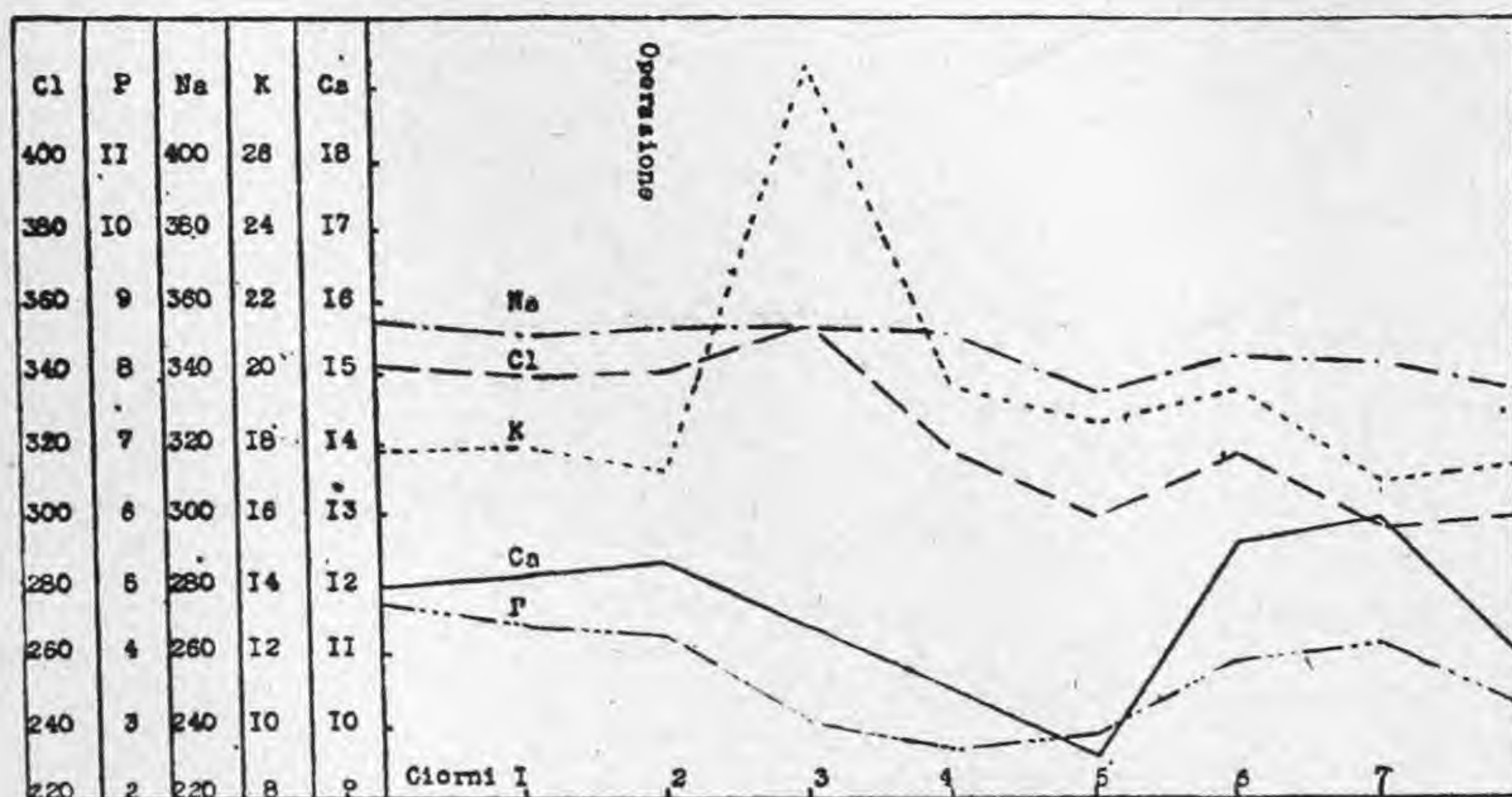



FIG. 13.

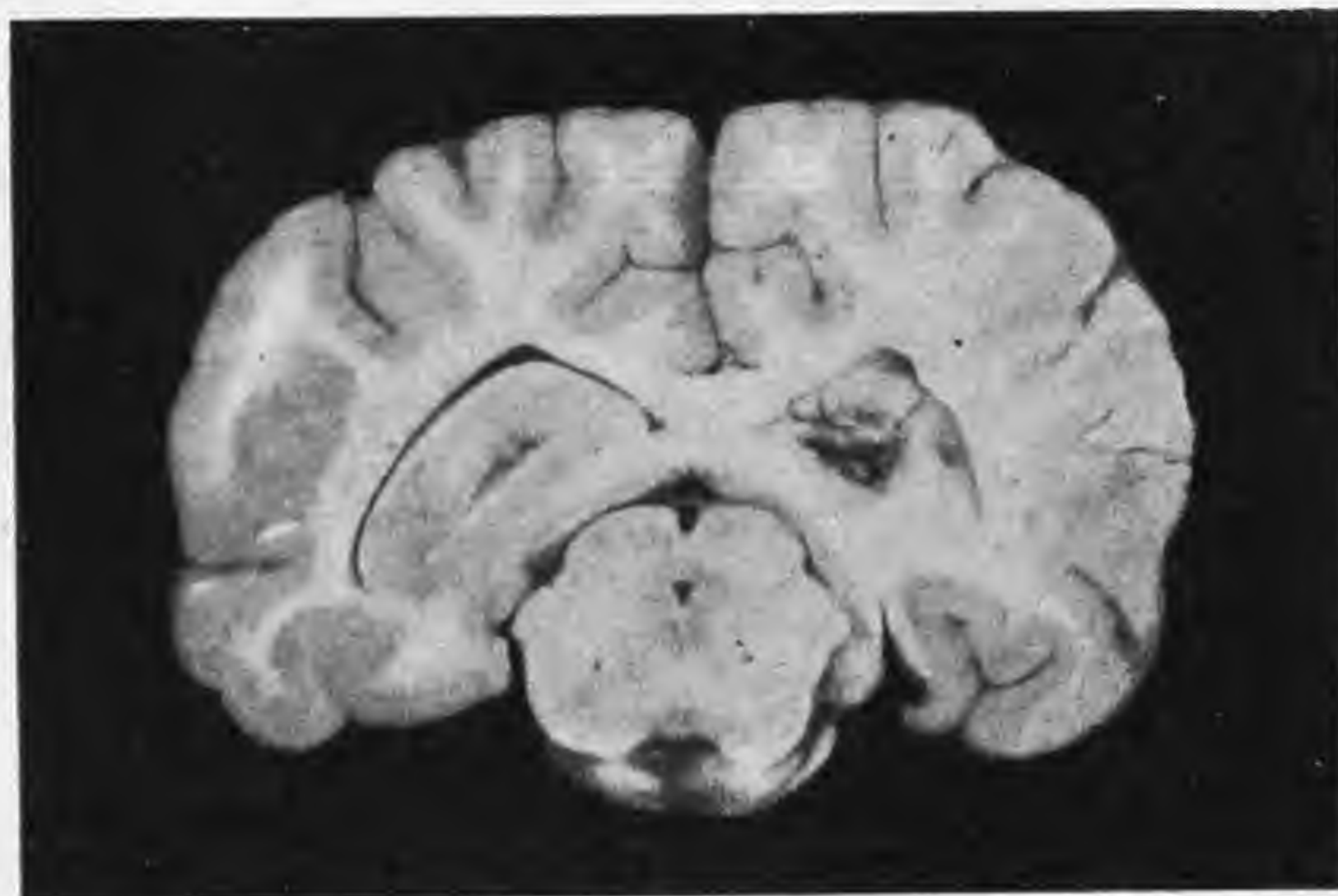



FIG. 14. — Sezione ant. di un taglio frontale condotto all'altezza dei tubercoli quadrigemini ant. Osservare il focolaio emorragico sul pavimento ventricolo laterale destro.

Si sacrifica l'animale il 24 marzo 1927. Alla sezione seriale dell'encefalo (fig. 14), si constata che lo specillo, penetrato all'estremo superiore della parietale ascendente di s., attraversando la sostanza bianca, è entrato nel v. laterale di s. diretto sempre indietro; ha sfiorato il pulvinar del talamo ottico di sinistra, ed ha raggiunto la base del cranio verso la parte media della temporo-occipitale 2ª. Lungo il tragitto percorso dallo strumento si ritrovano zone di rammollimento emorragico.

	Prima dell'operazione		
	18-II-1927	19-II-1927	20-II-1927
Cl	367.6	369.4	365.2
P	6.00	5.93	5.89
Na	352.70	350.20	351.10
K	20.01	19.92	19.78
Ca	12.20	11.90	12.13

Dopo l'operazione

	d. 1 g.	d. 2 g.	d. 3 g.	d. 4 g	d 5 g.	d. 6 g.	d. 7 g,
Cl	368.00	356.95	339 2	378.25	371.15	374.70	360.50
P	5.75	4.14	4.15	5.74	6.09	5.76	4.97
Na	342.00	349.50	291.50	326.00	319.05	332.10	335.00
K	18.18	14.63	12.20	18.74	18 50	16.90	17.43
Ca	11.40	9.20	10.4	11.6	11.00	11.8	11.4

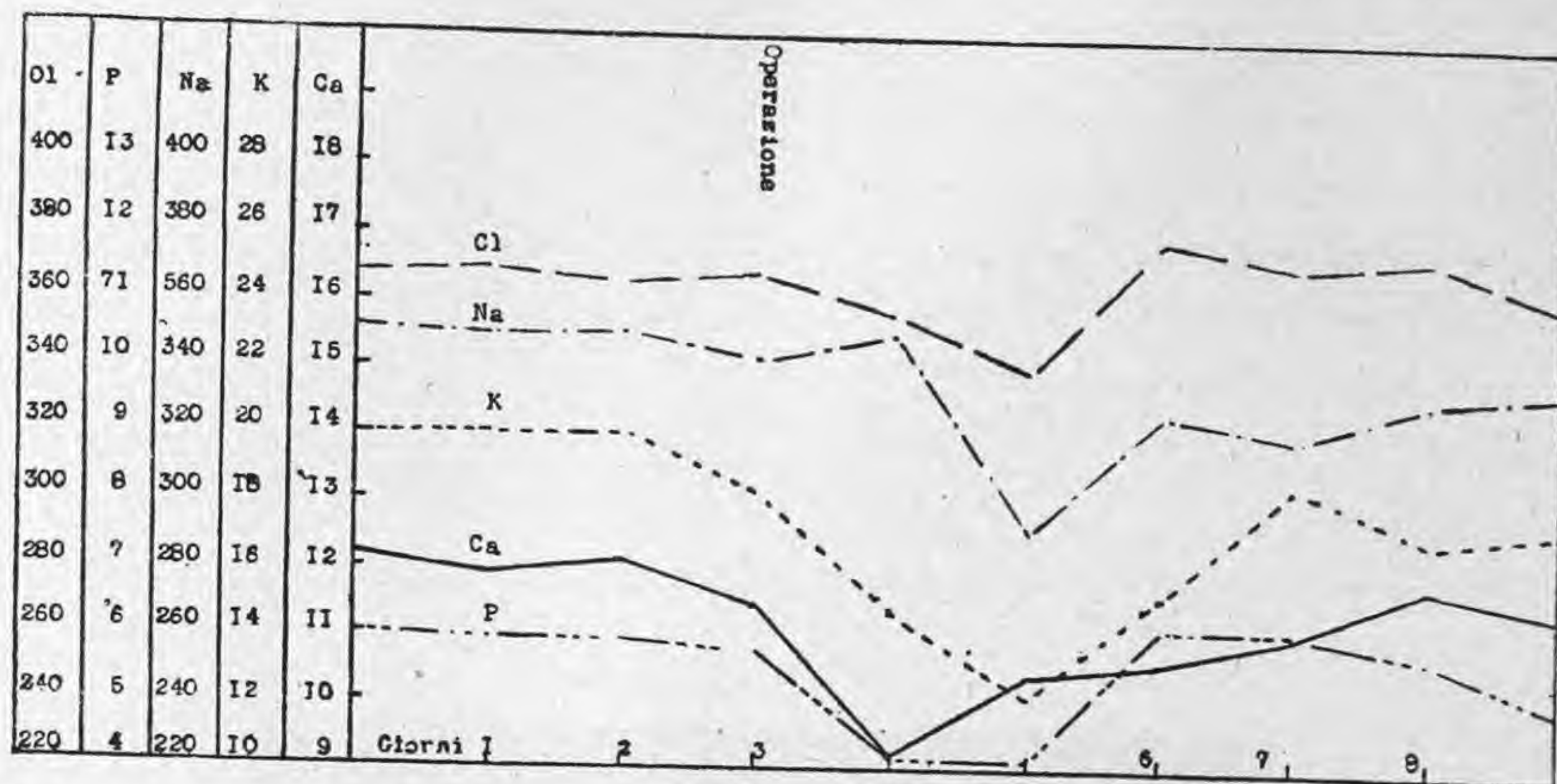



Fig. 15.

In questo animale, in cui la lesione ha interessato due sezioni della corteccia, il centrum ovale e la parte esterna del pulvinar del t. o. di sinistra, non abbiamo avuto che modestissime alterazioni dell'equilibrio elettrolitico del sangue (fig. 15): dopo 24 ore, quasi nessuna modificazione. Dopo 2-3 giorni, una diminuzione di quasi tutti gli elettroliti del sangue, ma specialmente del Ca e del K, poi ritorno ai valori normali.

Il P si è trovato un po' diminuito verso il 2°-3° giorno, quando per altro tutti gli elettroliti erano in diminuzione. In fondo, il fatto più notevole è la diminuzione del Ca nel 2° giorno.

Esperienza VIII. — Cane Kgr. 13.

Nei giorni 3, 4 e 5 marzo 1927 si preleva al mattino il sangue per l'analisi chimica. Il giorno 5, sotto narcosi morfino-eterea, si procede ad una vasta craniotomia temporale. Incisione della dura madre. In corrispondenza della parte affatto posteriore della 1a temporale si introduce uno specillo in direzione orizzontale per una profondità di 4 cm. L'animale muore dopo 28 ore. Alla sezione seriale dell'encefalo (figg. 16 e 17), si constata che lo specillo ha prodotto un'estesa emorragia interessante la corteccia occipitale e la sostanza bianca sottocorticale corrispondente, non ha leso alcun punto del lenticolare ed ha appena sfiorato le radiazioni affatto posteriori della capsula interna, perchè il suo tragitto è all'indietro di tali formazioni; lo strumento, dopo avere attraversato il prolungamento sfenoidale del ventricolo laterale sinistro, è penetrato nel talamo ottico tra il 3° superiore ed i due terzi inferiori della formazione, ha attraversato, lievemente inclinato in basso e medialmente, il nucleo esterno ed il nucleo interno del talamo sinistro, nonchè la parte affatto mediale del talamo ottico di destra. Nei talami ottici le lesioni emorragiche sono piuttosto circoscritte.

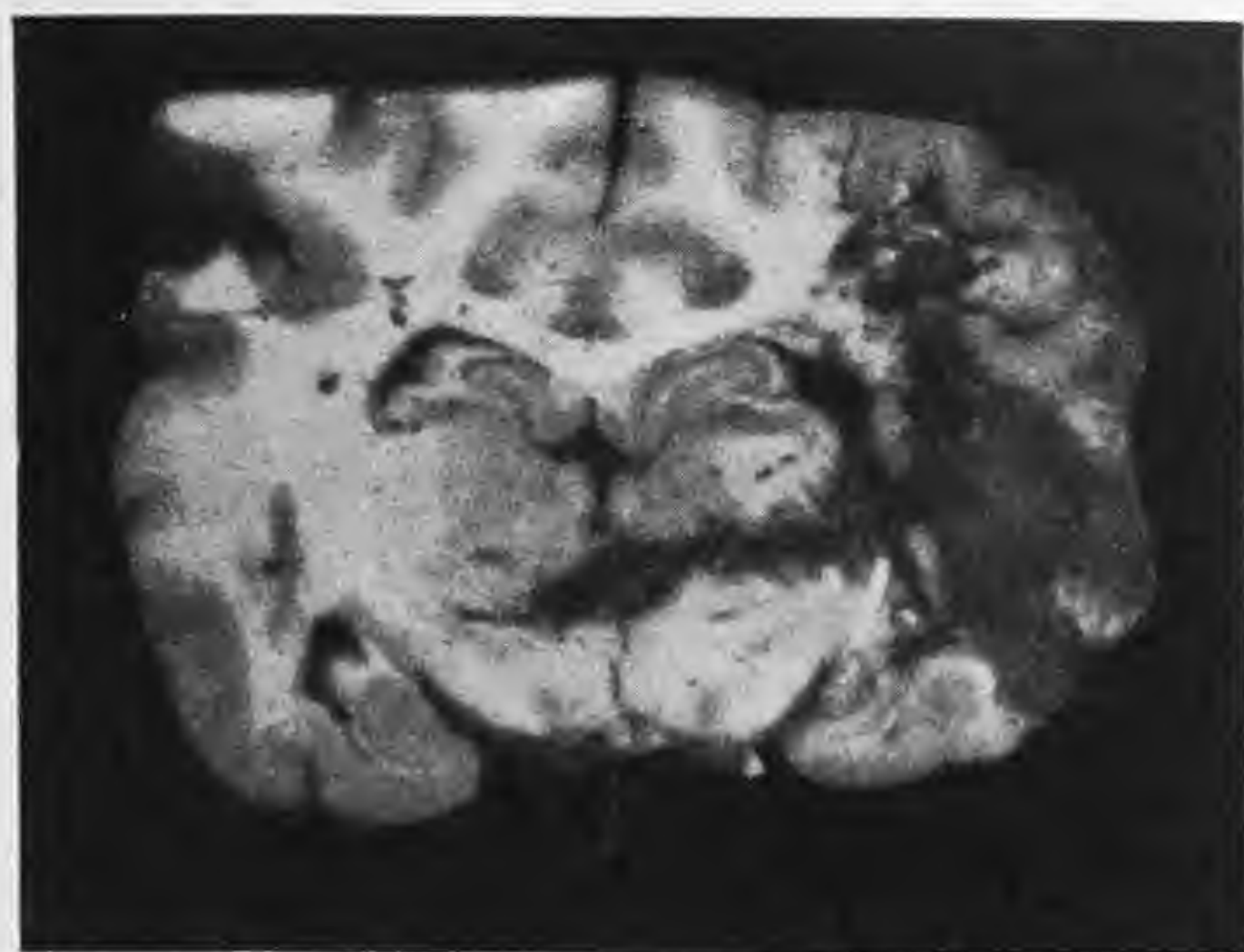



FIG. 16. — Sezione posteriore del taglio frontale condotto al livello della lesione.

FIG. 17. — Schema della sezione post. del taglio frontale condotto a livello della lesione: 1 = nucleo sup. del tal. ott.; 2 = nucleo esterno; 3 = nucleo interno; 4 = trigono; 5 = corpo calloso.

	Prima dell'operazione			24 ore dopo l'oper.
	3-III-1927	4-III-1927	5-III-1927	
Cl	329.55	330.01	328.93	328.00
P	3.63	3.58	3.64	9.57
Na	340.00	342.00	338.00	332.20
K	24.70	23.24	24.50	31.24
Ca	12.00	11.72	12.08	10.34

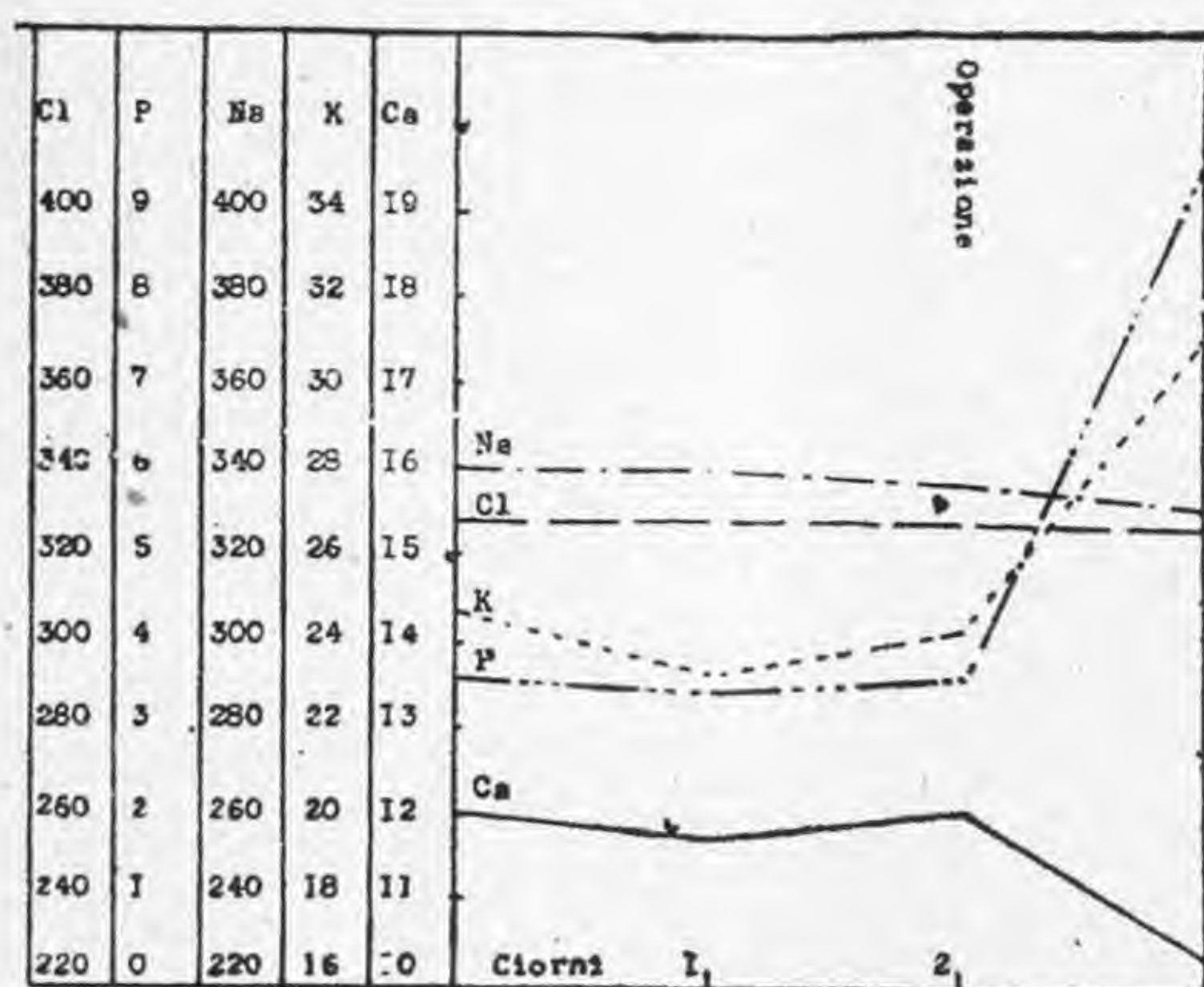



FIG. 18.

In questo esperimento (fig. 18) in cui si è prodotta una lesione interessante, oltre che la corteccia temporale, la parte media del nucleo esterno del talamo ottico di sinistra e le parti medie dei nuclei interni dei due talami, abbiamo ottenuto la solita triade, diminuzione del Ca e aumento del K e del P. Il Cl è rimasto invariato, il Na lievemente diminuito.

ESPERIENZA IX. — Cane Kgr. 10.

Nei giorni 5, 6 e 7 marzo 1927 si preleva, al mattino, il sangue per l'analisi chimica. Il giorno 7, sotto narcosi morfino-eterea, si procede alla cranio-

tomia. Si incide la dura madre tra due legature del seno longitudinale (secondo la tecnica di Lo Monaco), si allontana la falce, si divaricano i due emisferi e si penetra con lo specillo attraverso il corpo calloso nell'encefalo, fino a raggiungere la base. Si studia l'equilibrio elettrolitico del sangue per 3 giorni. Il 18 marzo l'animale muore. Alle sezioni seriali dell'encefalo (figg. 19

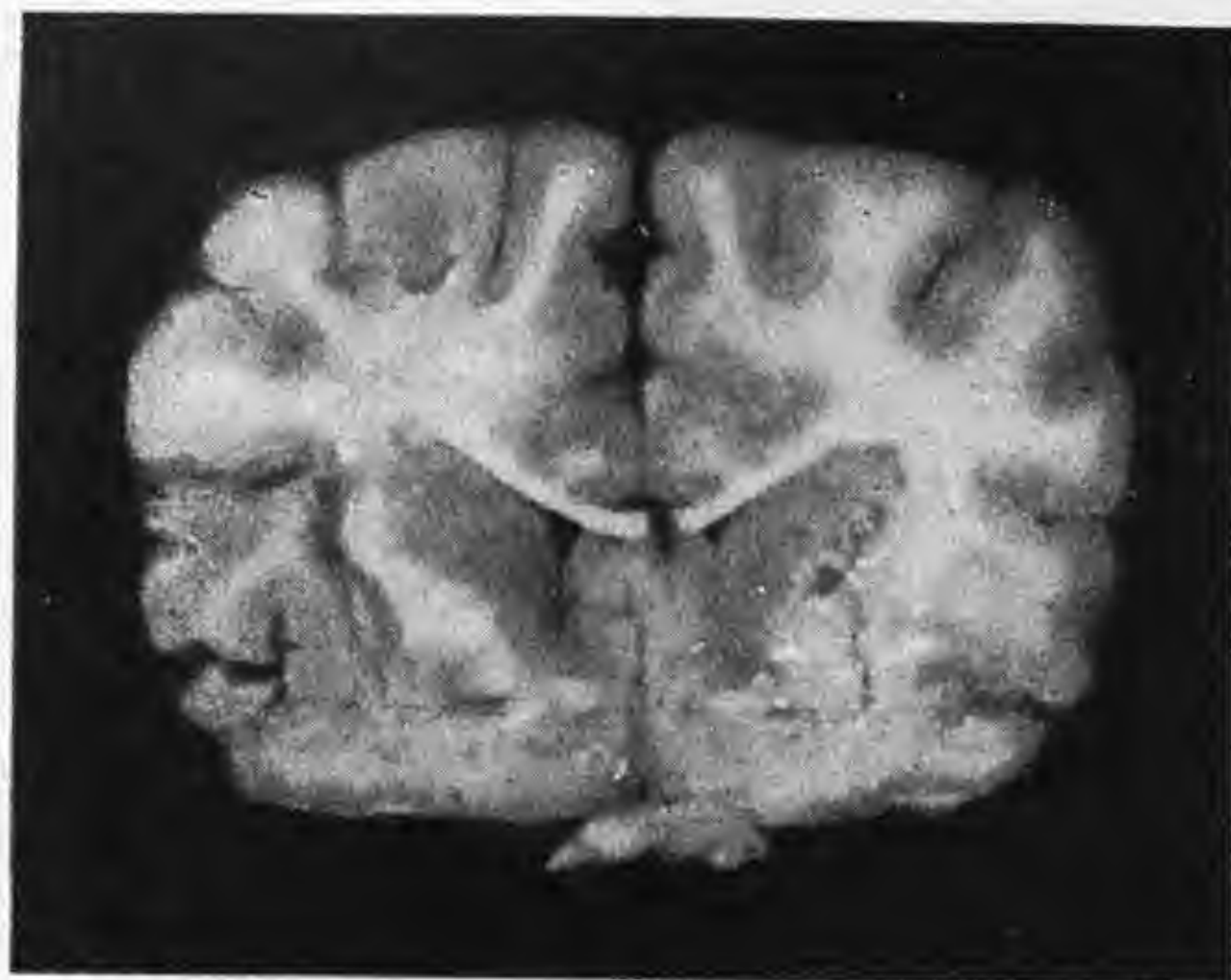



FIG. 19. — Sezione ant. del taglio frontale condotto a livello della lesione. Il tragitto dello specillo, nella figura, non è visibile fino in basso.

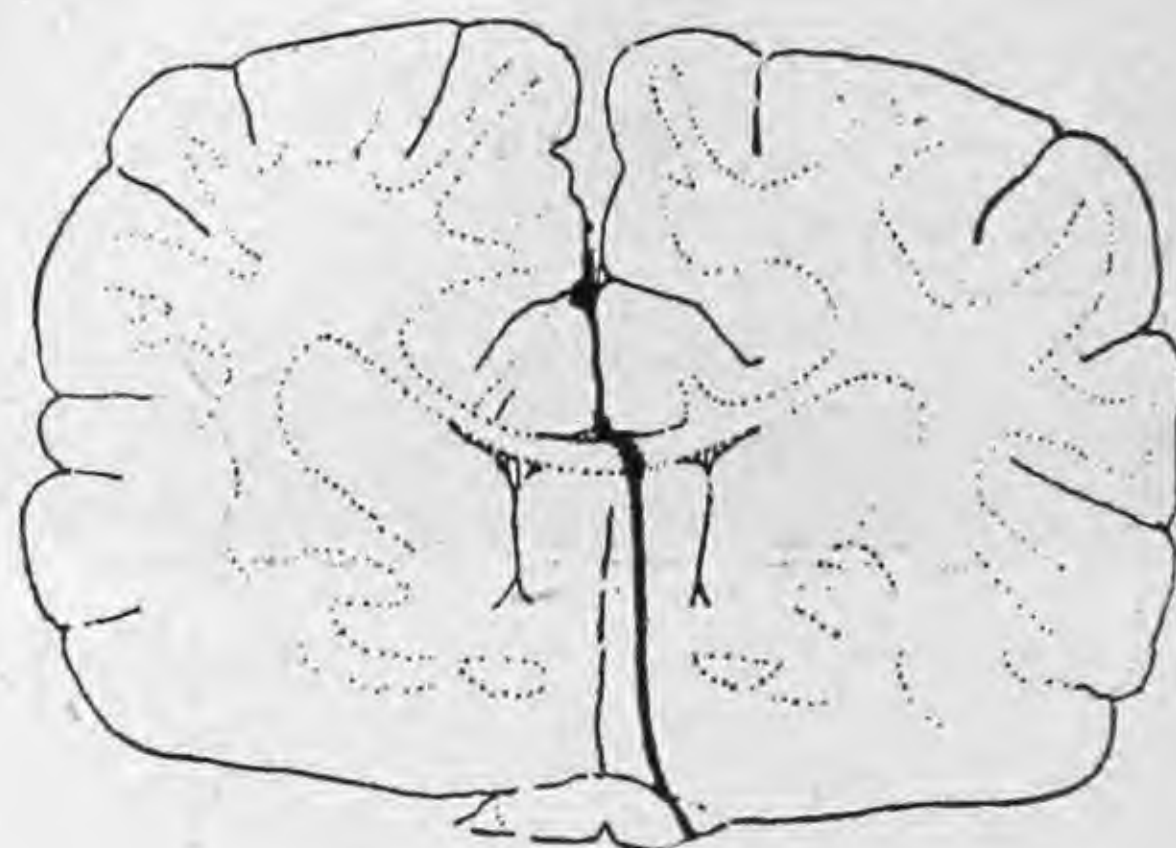



FIG. 20. — Schema.

e 20) si nota che lo specillo, dopo avere attraversato il corpo calloso appena a d. della linea mediana, è penetrato nella parte tutta affatto anteriore del talamo ottico di destra, in corrispondenza del tubercolo anteriore (nucleo anteriore o superiore); dirigendosi poi in basso, ha raggiunto la base del cranio immediatamente all'esterno del chiasma ottico. La lesione prodotta dallo strumento è molto ben delimitata, ed è rappresentata da una netta stria di rammollimento emorragico, che traccia il tragitto percorso dallo specillo.

Prima dell'operazione.

	5-III-1927	6-III-1927	7-III-1927
Cl	383 40	384.50	382.70
P	6.62	6.34	6.53
Na	355.30	360.2	358.43
K	19.88	20.03	19.50
Ca	11.00	11.07	10.98

Dopo l'operazione.

	dopo 1 giorno	dopo 2 giorni	dopo 3 giorni
Cl	379.85	390.5	390.45
P	5.69	5.59	5.17
Na	339.05	314.40	304.25
K	16.40	19.45	18.18
Ca	10.6	10.00	10.2

In questo esperimento (fig. 21), in cui la lesione del talamo è nettamente circoscritta al nucleo anteriore (superiore), non si è registrato alcun aumento del P e del K (se mai una lievissima diminuzione); una lieve diminuzione si è invece avuta nel tasso del Ca. Il tasso del Na è sensibilmente diminuito.

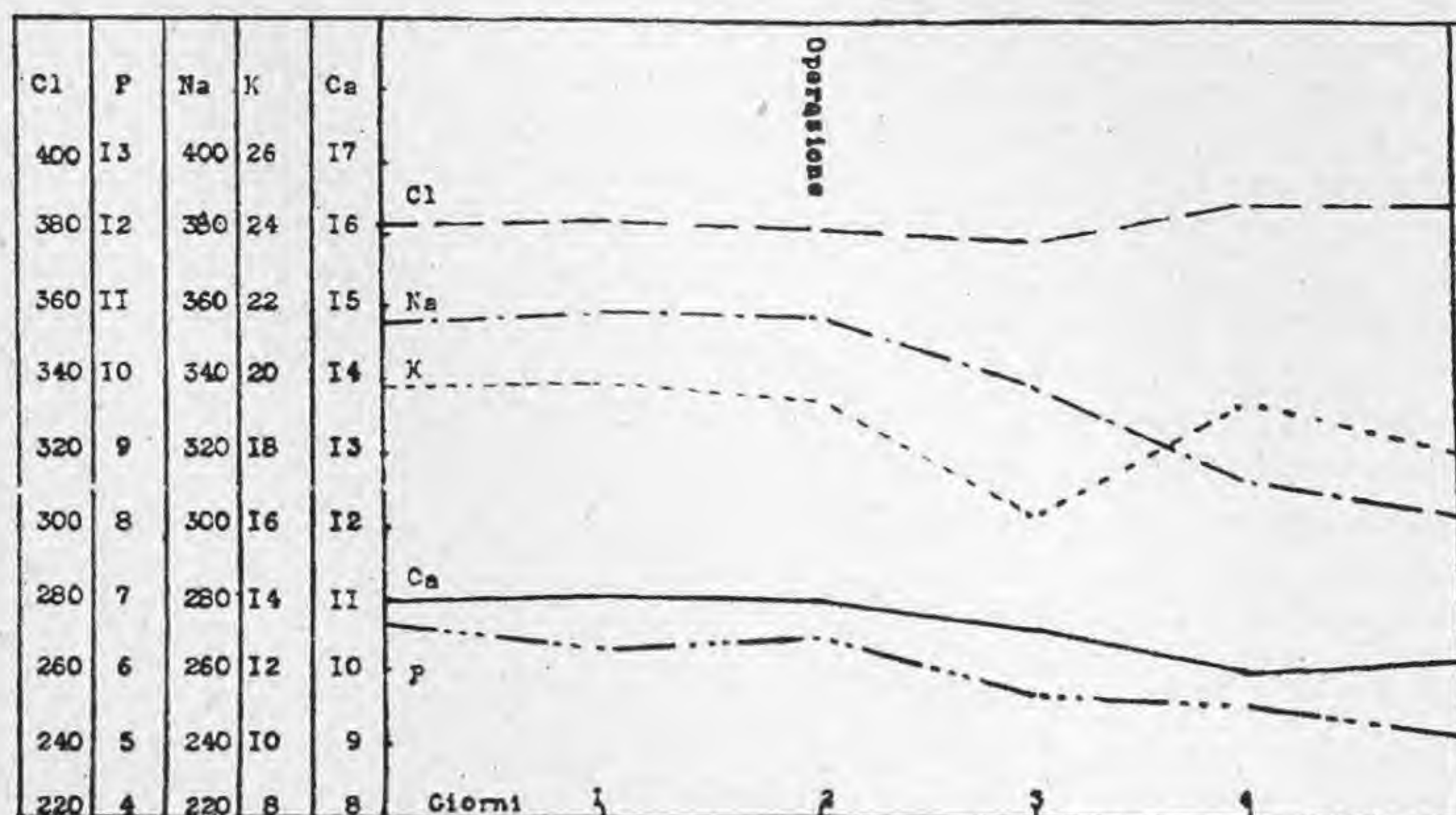



FIG. 21.

ESPERIENZA X. — Cane Kgr. 11.

Nei giorni 6, 7 e 8 marzo 1927, si preleva il sangue per l'analisi chimica. Il giorno 8, sotto narcosi morfino-eterea, si pratica la craniotomia, si incide la dura madre a destra della linea mediana. Si infigge per due volte lo specillo nella parte posteriore della 1ª parietale; la prima volta si dirige lo strumento direttamente in basso fino alla base del cranio, la 2ª volta si imprime allo strumento una direzione obliqua dall'alto in basso e dall'esterno all'interno. L'animale muore dopo 3 giorni, in preda a convulsioni generalizzate. Alla sezione seriale dell'encefalo (figg. 22 e 23) si constata che il primo

FIG. 22. — Sezione ant. del taglio condotto al livello della lesione. Nella figura il tragitto destro dello specillo non è visibile fino al pes pedunculi.

FIG. 23 (Schema). — 1 = pulvinar; 2 = nucleo rosso; 3 = corpo subtalamico del Luys; 4 = substantia nigra; 5 = pes pedunculi.

tragitto dello specillo ha prodotto una lesione emorragica lineare, interessante la corteccia della 1ª parietale, la sost. bianca sottocorticale corrispondente, il margine destro del corpo calloso, il pilastro posteriore destro del fornice, il tubercolo quadrigemello ant. di destra, le fibre arciformi della sostanza reticolare, il fascio di fibre che costituisce il peduncolo cerebellare superiore destro, il nastro di Reil, il locus niger ed il peduncolo cerebrale di destra,

in corrispondenza del quale lo specillo ha raggiunto la base del cranio. Il nucleo rosso rimane medialmente al tragitto dello specillo. Il secondo tragitto attraversa la corteccia della parte posteriore della parietale 1ª destra, la sost. bianca sottocorticale corrispondente, il corpo calloso, il pilastro posteriore destro del fornice, la ghiandola pineale, la sostanza grigia pericavitaria dell'acquedotto di Silvio, e l'acquedotto stesso, le fibre aciformi della sost. reticolare, il nucleo rosso s., la parte mediale del peduncolo cerebellare superiore di sinistra, il locus niger di sinistra ed il peduncolo cerebrale di sinistra, in corrispondenza del quale raggiunge la base del cranio. Le due lesioni sono nettamente lineari.

Prima dell'operazione.

	6-III-1927	7-III-1927	8-III-1927
Cl	397.60	396.30	396.80
P	4.97	5.32	5.98
Na	362.00	364.00	360.00
K	18.55	18 00	18.07
Ca	9.4	9.6	9.3

Dopo l'operazione.

	dopo 1 giorno	dopo 2 giorni
Cl	422.45	469.80
P	8.07	5.59
Na	344 85	369.8
K	20.46	17.61
Ca	9.6	9.6

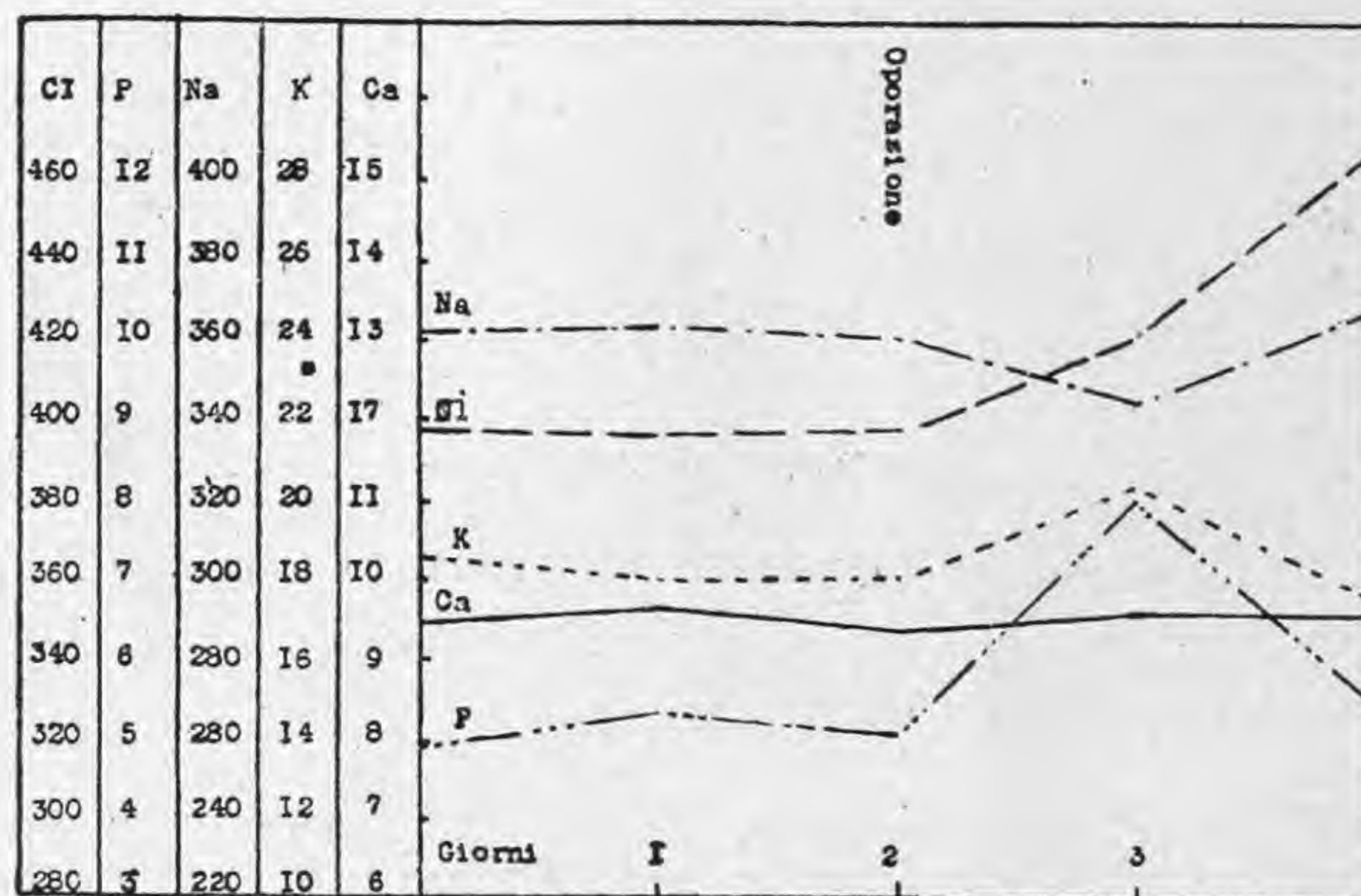



Fig. 24.

In questo esperimento (fig. 24), in cui si sono prodotte notevoli lesioni mesencefaliche, le turbe dell'equilibrio elettrolitico registrate sono state lievi. Nessuna significante variazione a carico del K e del Ca. Il P inorganico si è dimostrato alquanto aumentato dopo 24 ore: il Na lievemente diminuito dopo 24 ore.

ESPERIENZA XI. — Cane Kg. 5.

Nei giorni 14, 15 e 16 marzo 1927, si preleva il sangue per l'analisi chimica. Il giorno 16, sotto narcosi morfino-eterea, si procede alla craniotomia. Si incide la dura madre tra due legature del seno longitudinale (secondo Lo Monaco) si allontana la falce e si introduce uno specillo, che dopo avere perforato il corpo calloso nella sua porzione posteriore, raggiunge la base del cranio. L'animale muore, in preda a convulsioni, 50 ore dopo l'operazione. Alla sezione seriale dell'encefalo (figg. 25 e 26), si riscontra che lo specillo ha perforato il corpo calloso appena a destra della linea mediana, e, penetrato attraverso il pilastro destro posteriore del fornice, nel ventricolo medio, dirigendosi indietro e in basso, ha sfiorato i pulvinares dei talami ottici in corrispondenza dei ganglia abenulae; ha toccato poi l'acquedotto di Silvio, e attraversando successivamente la sostanza grigia pericavitaria e la substantia reticularis, seguendo il rafe, ha raggiunto la base del cranio esattamente tra

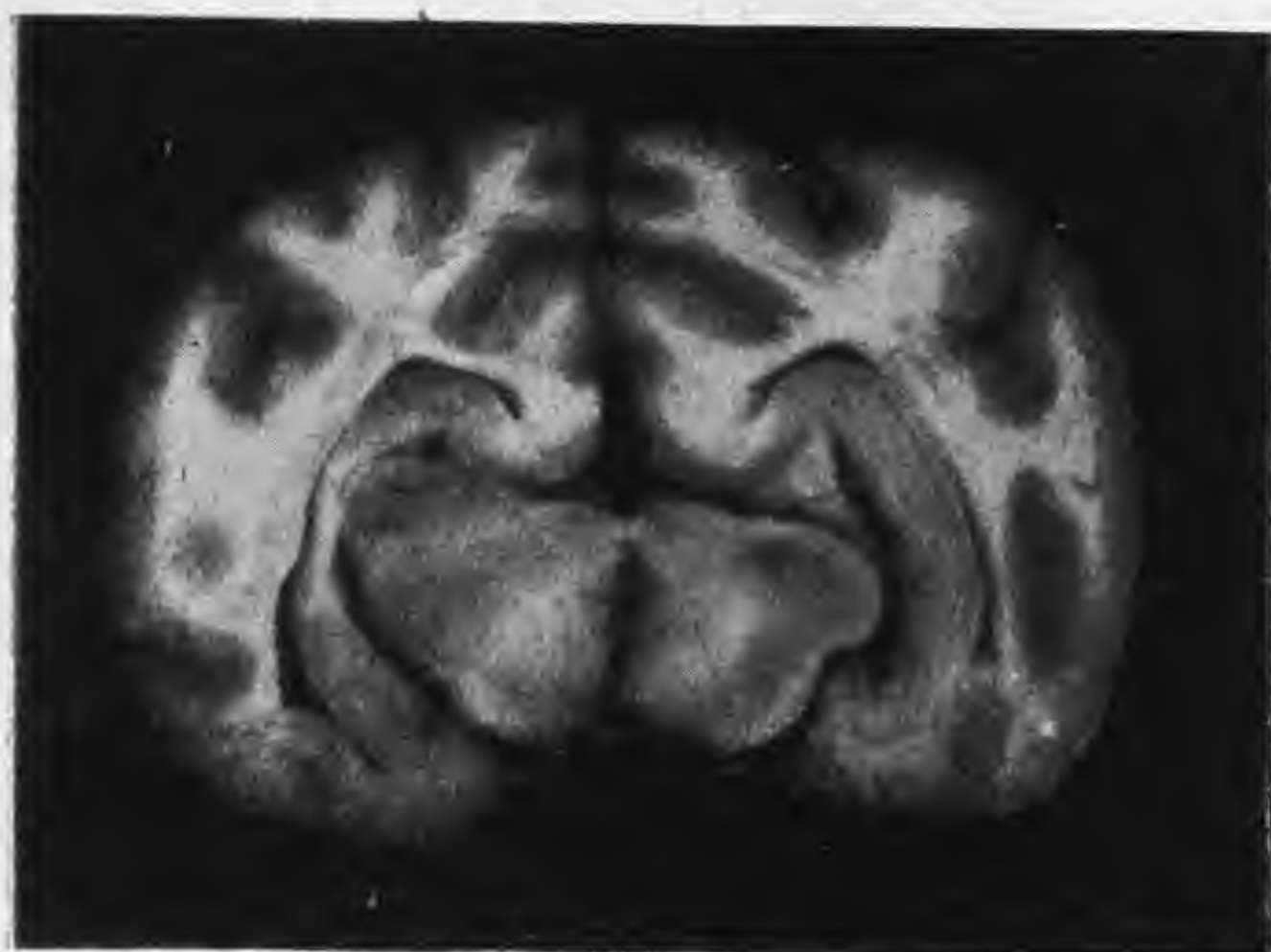



FIG. 25. — Sezione anteriore del taglio condotto al livello della lesione.

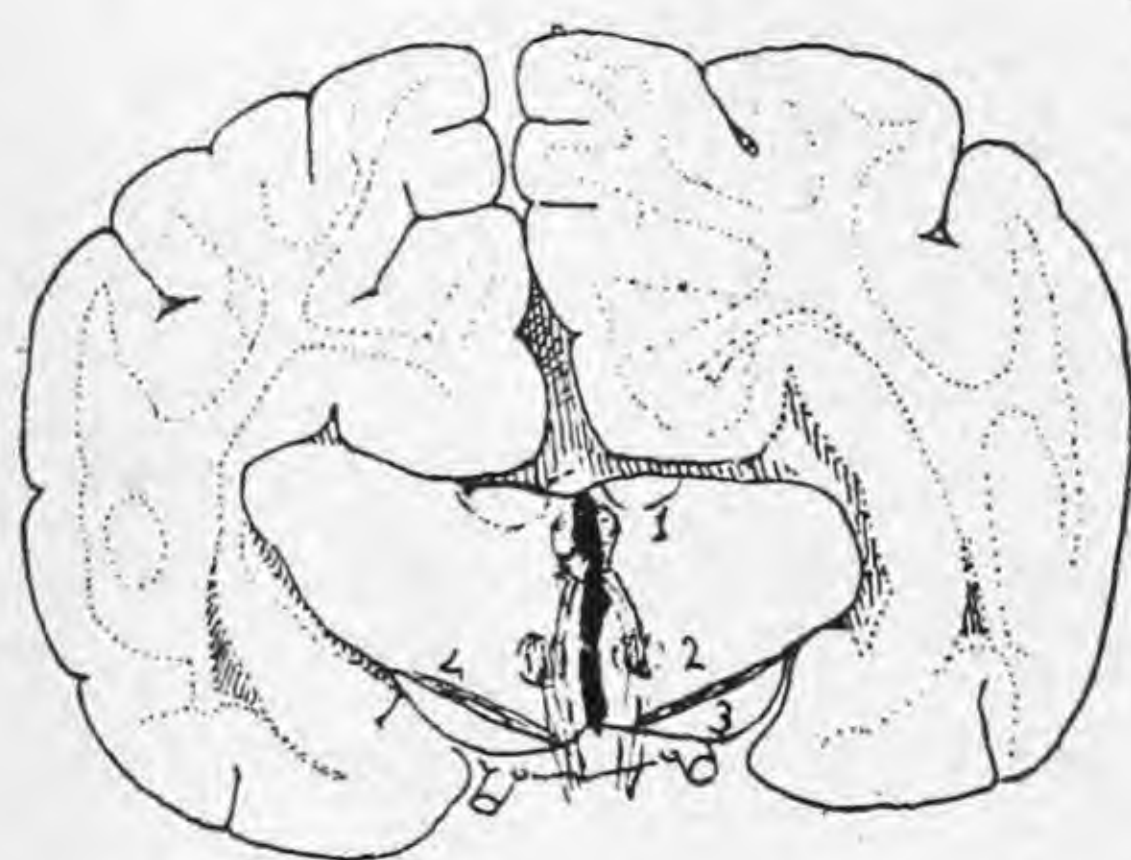



FIG. 26 (Schema). — 1. = ganglian abenulae; 2 = nucleo rosso; 3 = pes pedunculi; 4 = substantia nigra.

i due peduncoli cerebrali. Nessuna delle formazioni mesencefaliche della calotta (funiculus long. posticus, peduncolo cerebellare superiore, nucleo rosso, nastro di Reil) sono state direttamente colpite dallo specillo, che ha seguito il rafe, e che ha prodotto una lesione lineare. Sulla base del cranio, viceversa si è formato un piccolo ematoma esteso a tutta la regione mesencefalica.

Prima dell'operazione.

	14-III-1927	15-III-1927	16-III-1927
Cl	333.10	332.15	334.60
P	4.13	4.51	4.39
Na	321.95	322.48	323.34
K	22.58	23.02	22.94
Ca	10.2	9.98	10.24

Dopo l'operazione.

	dopo 24 ore	dopo 48 ore
Cl	326.00	337.00
P	7.45	7.94
Na	316.15	341.00
K	28.54	30.81
Ca	9.4	10.6

In questo esperimento (fig. 27), in cui i pulvinares dei talami ottici sono stati soltanto sfiorati, mentre la lesione è stata prettamente mesencefalica, si

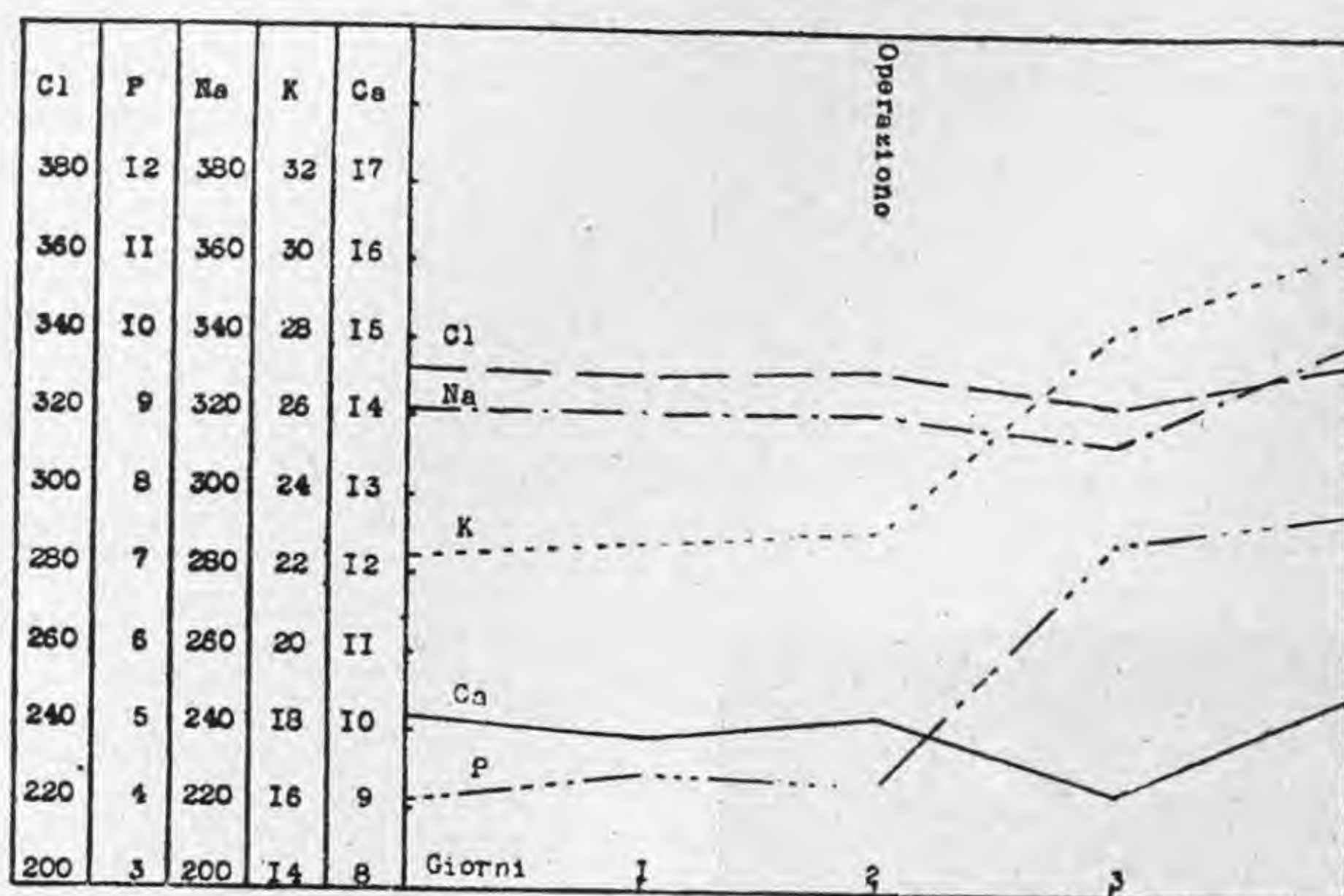



Fig. 27.

sono avute scarse variazioni nella composizione minerale del sangue. Trascurabile la diminuzione passeggera del Ca. Modico aumento del K e del P.

Lieve aumento in 2ª giornata, poco prima della morte, del Na.

***

I dati dei miei esperimenti si prestano a delle considerazioni di qualche interesse. Le lesioni del midollo allungato, del ponte, di diverse regioni della corteccia e della sostanza bianca sottocorticale non hanno dato alcun'apprezzabile turba dell'equilibrio elettrolitico del sangue.

Qualche volta si è potuto registrare, come nell'esp. I., un abbassamento della concentrazione di quasi tutti gli elettroliti: ma ciò è da mettersi in rapporto con l'idremia consecutiva alle emorragie, più o meno copiose, che talvolta si verificavano durante le operazioni.

Su sei casi, in cui si sono provocate delle lesioni talamiche, in cinque si sono avute delle notevolissime turbe dell'equilibrio elettrolitico. Diremo subito che l'unico caso in cui tale turba è mancata, è stato quello in cui lo specillo è penetrato nella parte tutt'affatto anteriore del nucleo superiore del talamo ottico di destra.

Negli altri 5 casi si è avuta, con maggiore o minore intensità una turba consistente:

a) in una diminuzione del Ca;

b) in un aumento del K;

c) in un aumento del P inorganico.

Questa triade si è dimostrata caratteristica delle lesioni talamiche. Spingendo più profondamente l'analisi possiamo ancora constatare:

1) quando la lesione interessava esclusivamente il nucleo interno del talamo, nella sua parte più mediale con danneggiamento più o meno cospicuo del tuber, si ebbe la triade al completo;

2) quando la lesione interessava contemporaneamente il nucleo interno ed il nucleo esterno, si ottenne egualmente la triade al completo;

3) nei due casi, in cui la lesione interessò il solo nucleo esterno, o la zona limite tra nucleo esterno e nucleo interno, mentre si ebbe l'aumento del K e la diminuzione del Ca, l'aumento del P fu molto discreto, o mancò del tutto.

Da ciò si deve dedurre che è la lesione del nucleo interno a produrre l'aumento della fosfatemia, mentre che la diminuzione del Ca e l'aumento del K si ha anche quando è leso il solo nucleo esterno. D'altra parte la lesione del solo nucleo interno, con compromissione più o meno grave del tuber, dà la triade al completo.

Nei due casi, in cui ho prodotto delle lesioni mesencefaliche, le variazioni del Ca ematico sono state assenti, o trascurabili. Così pure è stato modesto, o assente, l'aumento del K. Invece in ambo i casi abbiamo potuto registrare un aumento apprezzabile del P. Ciò è dubbio se attribuirlo alla lesione mesencefalica, o piuttosto ad una lesione della parte affatto posteriore dei pulvinares: bisogna però tenere presente che nell'esperimento 7°, in cui la lesione ha sfiorato il pulvinar del talamo ottico di destra, senza colpire il mesencefalo, non si è notato aumento alcuno di P. Non è però improbabile che il P inorganico, aumenta nel sangue, oltre che per la lesione del nucleo interno del talamo ottico, per lesione mesencefalica. Del resto può ammettersi che, ledendo una determinata regione mesencefalica, si interrompano le vie, che collegano i centri talamici con la periferia.

Mentre il comportamento del Cl non presenta nessuno speciale aspetto, merita di essere illustrato il comportamento del Na. Questo catione si è trovato notevolmente aumentato 3 volte, e in tutti e tre i casi si era prodotta una lesione talamica, una volta nel nucleo interno (esp. 4°), una volta in ambo i nuclei (esp. 2°). Bisogna però notare, che le altre volte, in cui si sono provocate lesioni simili, l'aumento del Na non si è verificato, dunque il fenomeno non è costante. Non si hanno argomenti sufficienti per attribuire uno speciale significato alla diminuzione del Na riscontrata nei due casi di lesioni mesencefaliche.

Dobbiamo ora fermare la nostra attenzione sulla durata della turba dell'equilibrio elettrolitico, indotta dalla lesione del talamo ottico.

Sia l'aumento del K e del P, come la diminuzione del Ca, raggiungono il loro acme circa 24 ore dopo l'intervento. Le turbe dell'equilibrio elettrolitico del sangue regrediscono rapidamente a distanza di 2-3 giorni dall'intervento. Fa solo eccezione il tasso del Ca, che talvolta è rimasto basso per parecchi giorni.

Bisognerebbe ora discriminare se la turba della composizione minerale del sangue, è l'effetto di una lesione distruttiva, o di una lesione irritativa.

Ancor non abbiamo dati sufficienti per potere propendere per l'una, o per l'altra ipotesi. Il fatto che la turba è transitoria potrebbe deporre per l'ipotesi dell'irritazione, tanto più che le lesioni provocate non sono molto estese, trattandosi sempre di un tragitto lineare emorragico prodotto da un sottile specillo.

Il fatto, che qualche volta il tasso del Ca è rimasto basso per parecchi giorni, potrebbe in parte stare per l'ipotesi dell'effetto distruttivo della lesione. In questo caso, per spiegare la transitorietà della sindrome, si potrebbe ricorrere all'ipotesi dell'entrata in funzione di centri più periferici subordinati.

Stabilire se l'influenza della lesione nervosa si esplica direttamente sugli scambi che si verificano tra tessuti e sangue, o piuttosto su organi che esercitino speciale funzione nella regolazione dell'equilibrio elettrolitico del sangue, non è possibile, allo stato attuale delle nostre conoscenze. Esperienze future potranno portare luce su tali quesiti.

Ciò, che rimane assodato, è che nei talami ottici, e più specialmente nei nuclei interni ed esterni, esistono dei centri regolatori dell'equilibrio elettrolitico del sangue, la cui lesione (distruttiva, o irritativa?) adduce un temporaneo abbassamento del Ca, che si accompagna ad aumento del K (nelle lesioni del nucleo esterno, o ad aumento contemporaneo del K e del P (nelle lesioni del nucleo interno). La parte rappresentata nel determinismo di questa turba dell'equilibrio elettrolitico, dalle lesioni del tuber cinereum non si può agevolmente desumere, per il fatto che non sono riuscito mai a ledere il tuber, lasciando intatti i talami ottici.

Richiamo l'attenzione sul fatto che la triade sintomatica « diminuzione del Ca, ed aumento del K e del P » si ritrova molto esagerata in una delle forme di tetania sperimentale, da me descritta: la sindrome dispnoico-tetanica acuta (1).

Questo dato sperimentale può contribuire validamente a spiegare la patogenesi di questa sindrome, che si verifica in modo incostante in seguito alla paratiroidectomia e che, una volta sviluppatasi, mentre conduce fatalmente a morte l'animale se non si interviene con adeguata terapia, d'altra parte può non ripresentarsi più, quando, mediante iniezioni endovenose di Ca Cl_2, è stata allontanata. Il modo brusco di comparire e scomparire, l'incostanza della sindrome nei diversi animali paratiroidectomizzati, insieme con altre considerazioni che qui sarebbe lungo fare, invogliano certamente a far considerare le turbe che generano la sindrome dispnoico-tetanica come fenomeni nervosi transitori di eccitazione, o inibizione, di un centro nervoso. Su questo argomento ritorneremo però con altre ricerche in corso.

Questi dati di fatto mettono in evidenza un *nuovo sistema di rapporti esistenti tra apparato nervoso centrale e chimismo dell'organismo*. Accanto

(1) Endocrinologia e Patol. costituzionale, 1927.

alle funzioni motrici, sensitive e sensoriali, che sono state fino ad oggi quasi l'unico oggetto delle ricerche sulla fisiopatologia dei centri nervosi, bisogna tenere altissimo conto delle funzioni regolatrici sull'equilibrio biochimico dell'organismo, cui tali centri presiedono.

Le ricerche fin'ora si erano limitate allo studio dell'influenza dei centri nervosi sul ricambio degli idrati di C, e quindi sulla patogenesi del diabete mellito, e del ricambio dell'acqua e del Cl, specialmente in rapporto con il diabete insipido. Oggi si mette sul tappeto la questione dell'influenza dei centri nervosi come regolatori degli scambi osmotici tra tessuti e sangue.

Basta avere delle elementari nozioni sull'azione biochimica dei cationi Ca^{++}, K^{+}, Na^{+}, per rendersi conto della luce enorme che il proseguimento di queste ricerche può dare alla patogenesi delle più ardue questioni della fisiopatologia nerveo-umorale.

Nuovi orizzonti si aprono ai nostri occhi nel considerare, sulla scorta di nozioni che assegnano al sistema nervoso una funzione regolatrice sugli scambi elettrolitici tra sangue e tessuti, la patogenesi di alcune forme di edema (edema angineurotico di Quincke, per es.), o alcune forme di ipo o di ipereccitabilità neuro-muscolare.

D'altra parte lo studio sistematico dell'equilibrio elettrolitico del sangue in ammalati nervosi può dare grandi lumi alla questione di cui ci occupiamo. Ma più che lo studio delle sindromi croniche, in cui, come abbiamo visto, centri subordinati possono entrare in funzione vicariante, grande interesse possono presentare ricerche scrupolosamente eseguite su ammalati in cui la lesione si sia verificata in modo brusco (traumi, emorragie, encefaliti). Naturalmente le osservazioni dovranno essere molto accuratamente raccolte e confrontate possibilmente con i dati anatomo-patologici, perchè possano riuscire di grande utilità.

CONCLUSIONI.

Dalle nostre ricerche siamo autorizzati a trarre le seguenti conclusioni:

1) Mediante lesioni, prodotte nei nuclei interni ed esterni dei talami ottici, si induce un notevole perturbamento dell'equilibrio elettrolitico del sangue.

a) Con la lesione (introduzione di uno specillo) nel nucleo esterno, si provoca una diminuzione del Ca ed un aumento del K.

b) Con la lesione del nucleo interno, diminuzione del Ca, aumento del P e del K.

2) Ledendo soltanto il nucleo anteriore (superiore) del talamo, non si provocano alterazioni significanti del tasso dei sali inorganici del sangue.

3) Lesioni di alcune regioni pontine e del pavimento del 4° ventricolo non inducono notevoli modificazioni del tasso ematico del Na, Ca, K, P e Cl. Qualche volta si ebbe una diminuzione della concentrazione degli elettroliti, attribuibile ad un'idremia postemorragica.

4) In due casi di lesioni mesencefaliche si è registrato un aumento piuttosto cospicuo del P.

5) Non ho potuto stabilire quanto le lesioni del tuber contribuiscano al determinismo della turba dell'equilibrio elettrolitico, perchè non sono riuscito a ledere il tuber, risparmiando i talami ottici.

6) Il Na si è trovato aumentato in modo evidente solo in due casi di lesione talamica; ma, in complesso, il suo comportamento non ha presentato tale regolarità, da autorizzarci a delle conclusioni generali.

7) È da assodare se la lesione agisce inibendo, o irritando i centri talamici. Bisogna inoltre stabilire se il perturbamento dell'equilibrio elettrolitico si verifica per una diretta azione sugli scambi dei sali minerali tra tessuti e sangue, o per una influenza spiegata su ghiandole endocrine, che con i loro ormoni regolino tali scambi.

PUBBLICAZIONI CITATE NEL TESTO.

Allers. Zeit. f. d. Ges. Neur. und Psych. Ref. vol. 19, fasc. 4-5, pp. 209-262 e fasc. 6-7, pp. 32-402, 1920.
Brugs e Loewy. Kong. f. inn. Med., Wiesbaden, 1920.
Condorelli L. Arch. It. di Pat. e Clin. Med., 1926; Arch. di Farm. sper. e Scienze affini, 1925; Ibid., 1926; Ibid., 1927; Ibid.; Boll. della Soc. It. di Biol. sperim., 1927; Ibid.; Giornale di batteriologia ed immunologia; Giornale di Endocrinologia e Pat. costituzionale; Ibid.; Folia Clinica chimica et microscopica, 1927.
De Crinis. Monatsch. f. Psych. und Neur., vol. 58, pp. 185-221. 1925.
Dye Joseph. Proc. of the Soc. f. exper. Biol. and Med., vol. 23, n. 2, pp. 119-121, 1925.
Holzer e Klein. Zeit. f. Klinische Medizin, vol. 104, fasc. 3-4, 1926.
Jungmann. Klin. Woch., vol. I, p. 1546, 1922.
Id. Münch. med. Woch., 1923.
Leschke. Zeit. f. Klin. Med., vol. 87, p. 201, 1918.
Id. Kong. f. inn. Medizin, Wiesbaden, 1920.
Meyer e Jungmann. Arch. f. exp. Path. und Pharm., vol. 73. 1913.
Nicolesco e Raileanu. Revue de Neurologie, a. 34, vol. I, n. 1, p. 31.
Pottenger. Endocrinology, vol. 2, n. 2, pp. 205-215, 1921.
Wersilov. Neurol., Neurospath., Psychol., Psychiatr., Festch. f. prof. H. Rossolino, 1884-1924, pp. 227-232, 1925.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. VITTORIO ASCOLI

L'ipersensibilità adrenalinica nella malattia di Basedow.

Dott. D. MASELLI, assistente

Nel penultimo Congresso della Società Italiana di Medicina Interna (ottobre 1925) i prof. Milani e Fiori nelle loro Relazioni hanno riferito i risultati, di cui erano a conoscenza, delle mie ricerche sulla prova della ipersensibilità adrenalinica nella malattia di Basedow, ricerche che ho da tempo eseguite ed espletate nella Clinica Medica di Roma. Una breve comunicazione su tali risultati fu da me fatta al Congresso della Soc. It. di Med. Int. del 1923. Da quest'epoca sono ancora comparsi vari lavori sull'ipersensibilità adrenalinica nel m. di Basedow e nell'ipertiroidismo. L'importanza diagnostica e il significato dell'ipersensibilità adrenalinica in tali condizioni morbose sono anche in questi più recenti studi differentemente valutati.

Interessanti sono fra gli altri i lavori di Csépai che ha eseguito le sue ricerche in proposito somministrando, come anch'io avevo fatto e praticato da anni, l'adrenalina per via endovenosa evitando così, almeno in parte, svariate possibilità di errori nei risultati e nella interpretazione finale della prova, errori che rendono non in tutto esenti da critiche i reperti dei precedenti ricercatori. A me sembra opportuno riportare ora in sintesi in un unico lavoro, accanto ad una rapida veduta d'insieme del problema i risultati dell'esperienza da noi fatta su un metodo che costituisce tra gli interessanti tentativi che si fanno sulla possibilità di rendersi conto in Clinica dello stato funzionale degli organi a secrezione interna uno dei più importanti e certo dei più usati.

A parte l'interesse che i nostri studi possono avere come contributo a problemi di ordine generale essi costituiscono certamente una raccolta di fatti importanti in quanto, e in ciò noi ne vediamo il lato più utile e significativo si riferiscono ad osservazioni su soggetti sani e malati delle nostre regioni, il che, in tema di patologia delle gh. a secrezione interna, e del S. N. V. rappresenta un punto fondamentale la cui realtà Clinica deve sempre più imporsi alla considerazione degli studiosi.

Come è noto Goetsch ha descritto alcuni anni or sono (1918-20) un particolare modo di reagire dei Basedowiani alle iniezioni sottocutanee di piccole dosi di adrenalina. Prima delle ricerche di Goetsch era ammesso per una serie svariata di esperienze e di osservazioni che tra la tiroide e il surrene

esistessero rapporti funzionali molto intimi per cui le secrezioni delle due ghiandole si influenzano reciprocamente attivandosi. Si discuteva e si discute tuttora se questa reciproca attivazione sia dovuta ad una azione diretta o indiretta e fatta sopratutto attraverso il S. N. V. dell'un secreto sulla produzione dell'altro, oppure se non si tratti piuttosto di una modificazione delle eccitabilità degli organi e tessuti influenzati dalle due secrezioni per cui l'una secrezione li renda più sensibili all'azione dell'altra, sì da risultarne, allorchè uno di essi venga a trovarsi in un modo qualsiasi aumentato nell'organismo, un'esaltazione degli effetti abituali prodotti dai singoli secreti. Specialmente con studi sperimentali (Falta, Eppinger e Rudinger, Dalman, Santesson, Crile, Lewy, Osvald, ecc.) si giungeva alla constatazione che agendo p. es. con mezzi ritenuti capaci di determinare un aumento della funzione tiroidea, ne derivava che l'adrenalina, successivamente somministrata, determinava azioni più spiccate. Gli effetti dell'adrenalina apparivano egualmente più intensi se precedentemente o contemporaneamente venivano introdotti nell'uomo e negli animali estratti e prodotti tiroidei. Queste conoscenze hanno fornito la base dottrinale e sperimentale alle indagini cliniche di Goetsch.

Tra i primi tentativi per una determinazione dello stato funzionale della tiroide servendosi dello studio dell'azione adrenalinica bisogna ricordare quelli di Ascher e Flack presto seguiti da quelli di Barker e Sladen. M. Ascoli metteva in evidenza che anche per via intradermica l'adrenalina suole determinare nei basedowiani, contrariamente a quanto accade in soggetti normali, speciali ed intense manifestazioni locali ancorchè usata in soluzioni diluitissime. Con numerose e sistematiche ricerche Goetsch giungeva alla conclusione che l'adrenalina iniettata sotto cute nella dose di mmg. 0,5 e con i noti accorgimenti necessari per una corretta esecuzione delle prove farmacodinamiche, mentre in individui normali provoca minime variazioni del P, della Mx e della Mn sistematicamente misurati, nei basedowiani produce invece oltre a particolari manifestazioni locali salienti e tipiche modificazioni del P e della pressione sanguigna. Precisata la tecnica ed i risultati della prova Goetsch ha insistito in pubblicazioni successive sulla utilità sopratutto di questa reazione adrenalinica generale per la diagnosi diretta dei disturbi di secrezione tiroidea (iper- e distiroidismo) e per la distinzione da quadri sintomatici simili non dipendenti da un'alterazione della tiroide.

Secondo i risultati ottenuti da Goetsch nell'ipertiroidismo o nel distiroidismo dopo l'iniezione di adrenalina si ha in un primo tempo una rapida elevazione della Mx, aumento della frequenza del P ed abbassamento della Mn; in un secondo tempo (all'incirca dopo 30') P e Mx si abbassano per rielevarsi successivamente e ritornare poi alla norma. Questo tipo di curva è per Goetsch caratteristico dell'ipertiroidismo in genere e della malattia di Basedow. La durata complessiva della reazione è di un'ora, un'ora e mezzo.

Mentre si svolgono tali alterazioni a carico del polso e della pressione, compaiono rilevanti fenomeni subiettivi ed obiettivi: pallore, cardiopalmo, pulsazioni intense dell'aorta addominale, ambascia, nausea, talora vomito, senso di caldo o di freddo o di vuoto alla testa, tremori, ecc. Secondo al-

cuni AA. compare più o meno spesso anche presenza di zucchero nelle urine. Incostanti sono le modificazioni pupillari, l'aumento dell'ampiezza degli atti respiratori, le elevazioni della temperatura, lo stimolo alla minzione, l'iperidrosi, la poliuria alla fine della reazione ecc.

Tra tutte le prove proposte in Clinica per la determinazione dell'esistenza di una iperfunzione e di una disfunzione della tiroide la prova di Goetsch, accanto alla ricerca del M. B. è stata quella che ha avuto ed ha ancora la maggiore diffusione. La prova di Goetsch è stata successivamente in varie guise modificata. Così da un lato sono state modificate la dose di adrenalina e la via di somministrazione; dall'altro essa è stata completata sia ricercando, durante l'azione dell'adrenalina, il comportamento del S. N. V. saggiato con manovre cliniche, sia studiando le variazioni della formula leucocitaria, sia infine seguendo le modificazioni del tasso glicemico facendo precedere o no all'iniezione di adrenalina la somministrazione di glucosio.

Da più AA. sono state elevate obiezioni sull'importanza della prova per una determinazione dello stato funzionale della tiroide. Si è negato sopratutto che l'ipersensibilità adrenalinica nei basedowiani e nell'ipertiroidismo sia determinante dall'alterata funzione della tiroide, e si è obiettato che il fenomeno sia piuttosto da ascriversi al fatto che in quelle modificazioni della tiroide in cui l'ipersensibilità adrenalinica sussiste, si hanno condizioni che possono riscontrarsi anche indipendentemente da una funzione tiroidea esagerata o in qualsiasi modo alterata. Tali condizioni, nel caso dell'ipertiroidismo, sono da ritenersi soltanto contemporanee all'alterazione tiroidea stessa, non sono sempre da questa causate e possono finanche ad essa preesistere come manifestazione di un particolare stato costituzionale.

Le modificazioni apportate al metodo originariamente proposto da Goetsch hanno condotto, come era prevedibile, a numerose possibilità di combinazioni dei dati risultanti dalla reazione e per conseguenza ad una certa confusione di apprezzamenti nel giudicare e decidere quando una prova debba ritenersi positiva e quando negativa. Esse hanno avuto però in parte giustificazione nell'intento di definire possibilmente quale delle varie condizioni determinatesi nell'organismo per effetto dell'alterata funzione tiroidea e resa manifesta o più evidente con la stimolazione adrenalinica sia, come vedremo in seguito, più strettamente e più specificamente in diretto rapporto con la disturbata funzione tiroidea.

Oltre a queste obiezioni di ordine generale altre più particolarmente sono state mosse alle conclusioni di Goetsch e dei sostenitori del suo metodo. Non tutti hanno p. es. considerato come distintive dell'ipertiroidismo le curve di Goetsch (elevazione del polso e della pressione sanguigna in un primo tempo, abbassamento e poi nuovo rialzo del P e della Mx in una seconda fase); si è osservato come la seconda parte della reazione è assai incostante e che invece più importante e più costante sia solo la prima. Così che la massima parte degli AA. ritengono sufficiente per dichiarare positiva una reazione. l'aumento della frequenza del polso, il rapido sollevamento della Mx (cosidetta curva simpaticotonica dell'adrenalina) e la comparsa dei feno-

meni generali; dalla intensità di questi fatti si giudica il grado di intensità della reazione stessa. Va tenuto presente in ogni caso, però, che secondo l'esperienza di alcuni AA. vi sono dei malati di m. di Basedow in cui si determinano in seguito all'iniezione di adrenalina più spiccate alcune reazioni piuttosto che altre: è sopratutto importante a conoscersi p. es. secondo l'esperienza di alcuni AA. l'esistenza di casi di ipertiroidismo in cui con l'iniezione adrenalinica si mettono in evidenza piuttosto che modificazioni del P e della Mx, le quali possono farsi anche in limiti e modalità del tutto normali, alterazioni evidenti del tasso glicemico.

Le ricerche di cui riferiremo i punti essenziali e più importanti da noi intraprese sulle reazioni adrenaliniche nella malattia di Basedow ed in diverse altre condizioni morbose, ci permettono oggi di portare, restando nei limiti dell'indagine clinica, in ognuno di questi problemi che abbiamo rapidamente prospettati, il contributo di una larga esperienza.

Sul primo punto è cioè sulla costanza e sul particolare modo di estrinsecarsi della reazione adrenalinica nel Basedow e sul suo valore diagnostico negli stati di ipertiroidismo, i risultati delle mie ricerche mi portano ai seguenti rilievi. Una successione di fenomeni dopo l'iniezione sottocutanea di adrenalina quale è stata trovata nel m. di Basedow e nell'ipertiroidismo da Goetsch è risultata tutt'altro che frequente nel materiale da noi studiato (30 casi di M. di Basedow genuino, 8 gozzi con fenomeni di ipertiroidismo, 6 casi di gozzo senza fatti di tireotossicosi, 2 casi di mixedema e 4 di ipotiroidismo). In 2 soli casi di tipico m. di Basedow noi abbiamo ottenuto in seguito all'iniezione ipodermica di mmgr. 0,75 di cloridrato di adrenalina Parke-Davis curve identiche a quelle descritte da Goetsch.

Osservazione *I.* — M. G., di anni 23. Malattia iniziatasi da 1 anno; contemporaneamente a ingrossamento della tiroide, mai prima notato, comparsa di esoftalmo, rapido dimagramento, sudori, tremori ed elevazioni irregolari della temperatura. Soggetto tipicamente longilineo, deperito notevolmente. Esoftalmo bilaterale accentuato. Greafe e Möbius presenti. Tiroide ingrossata presso a poco egualmente in tutti e due i lobi di consistenza molle elastica, superficie liscia con fremito e soffio sistolico diffuso su tutta la ghiandola. Tremori. Polso variabile raggiungente anche 140 pulsazioni al minuto. Mx oscillante tra 110 e 130 = Mn 65 — 75. Non segni di presenza di timo. M. B. + 28. Linfocitosi (38 %).

Prova dell'adrenalina (iniez. sottoc. di mmgr. 0.75 di adrenalina Parke-Davis).

	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	50'	55'	60'	70'
Mx 130	125	140	145	165	175	145	135	140	155	130	130	125	130
Mn 75	75	75	60	60	65	70	70	70	75	75	75	75	75
P 98	100	102	128 ●	122	130 ●●	110	110	100	100	96	94	96	96

● Palpitazione e pallore intensi.
●● Brivido, nausea.

Press'a poco dello stesso tipo è l'andamento della reazione nell'altro caso.

OSSERVAZIONE II. — B. M. di anni 35. Malattia iniziatasi prima con deperimento, cardiopalmo, agitazione insolita, tremori, sudori, protratto periodo febbrile (per circa tre settimane febbre remittente tra 37°,5 e 38°,5). Poco tempo dopo esoftalmo e solo più tardi manifesto ingrandimento della tiroide. Soggetto di costituzione scheletrica regolare, molto magro. Esoftalmo modico. Moebius presente. Graefe assente. Tiroide ingrossata, molle-elastica, fortemente pulsante con intenso soffio vascolare. Tremori. Polso da 122 a 140. Mx 120. Mn 60. M. B. + 34. Linfocitosi (34 %).

Prova dell'adrenalina (iniez. sottoc. di mmgr. 0,75 di adrenalina Parke-Davis).

	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	50'	55'	60'	70'	80'	90'
Mx 120	120	130	140	160	140	115	125	130	135	125	125	120	120	125	125
Mn 70	70	60	60	65	60	65	70	70	70	70	70	70	70	70	70
P 92	100	96	110 ●	110 ●●	128	108	100	100	104	100	96	94	94	98	94

● Nausea, ambascia, modico pallore.

●● Intensa palpitazione.

L'iniezione endovenosa di mmgr. 0,01 di adrenalina in tutti due questi casi ha mostrato due tipi di curve molto simili fra loro ma non concordanti con quelli ottenuti con le iniezioni sottocutanee.

Nel caso N. 1 il risultato della prova adrenalinica per via endovenosa è stato il seguente:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 120	140	180	135	120	125
P 104	122	96	104	108	108

e nel caso N. 2:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 125	120	165	145	125	120
P 96	118	116	104	92	88

In tutti gli altri casi in cui l'ipersensibilità adrenalinica determinata con l'iniezione sottocutanea è stata manifesta e spiccata, si è avuta una rapida elevazione del P e della Mx ma non seguita da abbassamento dei valori del P e della Mx con rielevazione successiva. P e Mx dopo l'aumento iniziale si sono subito abbassati ritornando presso a poco alle condizioni primitive dopo

un periodo di tempo variante tra i 45' ed i 90'. Spessissimo durante l'elevarsi del P e della Mx è mancato l'abbassamento della Mn. Riportiamo qualcuno dei tipi più frequenti di ipersensibilità adrenalinica che noi abbiamo riscontrato nei nostri malati con l'iniezione sottocutanea di adrenalina (milligrammi 0,75 Adrenalina Parke-Davis).

Osservazione III. — M. D. a. 22. Malattia datante da 3 a. M. B. + 24 %.

		5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	50'
Mx	140	140	135	140	160	180	155	130	135	135	135
Mn	80	80	80	80	70	70	80	80	80	80	80
P	105	110	125	132	120	120	126	104	108	106	106

Osservazione IV. — R. D. a. 37. Malattia datante da 3 a. M. B. + 29 %.

		5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	50'	55'	60'	65'	70'
Mx	125	120	135	135	155	170	140	130	130	125	125	125	130	125	125
Mn	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
P	90	95	80	80	115	110	120	120	110	115	110	100	95	94	94

Con la somministrazione di adrenalina per via sottocutanea nella dose di 0,75 mmgr. le variazioni della Mx (Riva-Rocci) hanno oscillato nei nostri malati tra un minimo di +35 mm. Hg ad un massimo di +85; il P da un minimo di + 18 ad un massimo di + 46. Circa le modificazioni della Mn mai abbiamo notato aumento; le diminuzioni della Mn non hanno sorpassato i 10 mm. Hg.

Come è stato detto in principio, noi abbiamo determinato l'ipersensibilità adrenalinica nel m. di Basedow servendoci ancora dell'iniezione endovenosa di adrenalina (Parke-Davis) nella dose di mmgr. 0,01 o di mmgr. 0,005, diluiti in 1 cc. di soluzione fisiologica.

Tale metodo ha in confronto di quello della somministrazione sottocutanea o endomuscolare di adrenalina, vantaggi che le obiezioni ad esso mosse a noi non sembrano sufficienti a toglierli. Le difficoltà tecniche per la presa della pressione arteriosa e del polso sono facilmente superabili con un po' di esperienza e servendosi della cooperazione almeno di un altro medico.

L'iniezione endovenosa di adrenalina determina nel m. di Basedow modificazioni molto spiccate delle condizioni del P e della Mx. Possono servire di

esempi molto dimostrativi le tabelle seguenti che si riferiscono a 3 malati di M. di Basedow genuino. Esse mostrano ancora chiaramente che anche con l'iniezione endovenosa non si ottengono, con frequenza almeno, curve del tipo di quelle descritte da Goetsch.

OSSERVAZIONE V. — L. G., anni 43; M. B. + 31 %; malattia datante da 3 a.

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 140	165	195	160	135	135
P 124	138	142	128	126	122

OSSERVAZIONE VI. — B. L., di a. 31; M. B. + 48; malattia datante da 2 a.

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 120	135	180	140	125	120
P 84	102	92	100	90	86

OSSERVAZIONE VII. — P. A. M., a. 32; M. B. + 22%; malattia datante da 2 a.

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 130	135	175	140	135	135
P 116	132	138	124	120	122

Per un paragone tra i risultati della ipersensibilità adrenalinica rilevati con la iniezione sottocutanea e quelli ottenuti con la iniezione endovenosa di adrenalina riporto i dati seguenti che appartengono ad una stessa malata e che furono ricavati eseguendo le prove ad un giorno d'intervallo l'una dall'altra.

OSSERVAZIONE VIII. — L. L., anni 46; malattia datante da 8 anni. Adrenalina per via endov. 0,01 mmgr.

	30''	1'	1,30	2'	2,30
Mx 130	140	170	195	145	130
P 94	110	80 ●	125	110	100

● Pallore, palpitazione, malessere grave.

Adrenalina per via endov. 0.005 mmgr.

	30"	1'	1,30	2'	2,30	3'
Mx 135	125	160	145	145	130	135
P 92	104 ●	88	82	96	94	94

● Pallore, brivido, palpitazione.

Adrenalina per via sottoc. 0,001 gr.

	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	50'
Mx 135	135	135	140	155	170	145	145	130	135	135
Mn 65	65	65	65	60	55	65	65	65	65	65
P 100	102	98	105	115 ●	130	125	115 ●●	105	100	105

● Palpitazione. ●● Nausea.

Io devo ancora espressamente rilevare, a proposito di quanto si riferisce a questa prima parte delle mie ricerche, che a me è accaduto di osservare in alcuni Basedowiani (adulti), presentanti una spiccata ipersensibilità adrenalinica, modificazioni ben apprezzabili del P e della Mx adoperando per via endovenosa anche mmgr. 0,002 di adrenalina. È certo sorprendente in questi soggetti la ripercussione che può avere sul polso e sulla Mx la somministrazione di dosi così piccole di adrenalina. Desidero così riportare qui, prendendola tra le altre della nostra casistica, come un esempio molto chiaro la curva della reazione adrenalinica ottenuta con la dose di mmgr. 0,002 nella stessa inferma (osserv. VIII) di cui abbiamo or ora riferito i dati della ipersensibilità adrenalinica rilevati con le dosi da noi abitualmente adoperate.

	30"	1'	1,30	2'	2.30
Mx 125	120	145	120	125	125
P 98	104	108	100	96	98

Possiamo aggiungere ancora per insistere sul valore di questi risultati come a noi, non ostante centinaia di prove adrenaliniche eseguite, non è accaduto in nessun'altra circostanza di ottenere, con la dose di mmgr. 0,01 per via endovenosa, elevazioni così cospicue della Mx come quelle che abbiamo avuto opportunità di osservare in una delle nostre Basedowiane e che riportiamo.

OSSERVAZIONE X. — A. R., a. 19; malattia datante da 8 mesi. M. B. + 34 %.

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 130	150	215	170	140	135
P 110	132	140	120	116	108

L'ipersensibilità adrenalinica nella malattia di Basedow costituisce dunque un fatto su cui non si può elevare dubbio alcuno. Per mia esperienza l'iniezione endovenosa pone specialmente bene in rilievo questa ipersensibilità adrenalinica che nella m. di Basedow può riconoscersi anche con l'uso di dosi estremamente piccole di adrenalina.

Però, per quanto sia giusto e vero che dopo la somministrazione di adrenalina nel m. di Basedow l'aumento di frequenza del polso e l'elevazione della Mx che ne derivano siano considerevoli e talora assolutamente eccezionali e tali da non riscontrarsi in nessun'altra circostanza, pur tuttavia possono osservarsi casi sicuri di m. di Basedow genuino nei quali la prova dell'adrenalina determina reazioni che si contengono entro limiti del tutto normali.

Così è accaduto nel caso seguente:

P. C., donna di anni 51. Nessun rilievo speciale si pone in evidenza dall'anamnesi familiare e personale. L'inferma è stata sempre di carattere molto impressionabile ed eccitabilissima. Mestrui regolari. Menopausa a 40 anni, decorsa normalmente.. Sette mesi prima dell'ingresso in Clinica debolezza progressiva e deperimento nonostante l'appetito fosse aumentato e la nutrizione abbondante. Poliuria e polidipsia. In un esame di urine fu dimostrata presenza di zucchero. Abbondante perdita di capelli, sudorazione, senso di caldo, eccitabilità psichica. Dopo 2 mesi manifesto ingrandimento della tiroide, tremori ed esoftalmo.

Obiettivamente: Nessuna nota costituzionale speciale. Stato di nutrizione molto scaduto. Colorito roseo. Dermografismo rosso vivace. Peso Kg. 51,300. Altezza m. 1,66.

Esoftalmo più accentuato a d. Lagoftalmo; sclere lucide. Palpebre pigmentate in bruno. Fenomeni oculari (Graefe, Moebius), presenti. Tiroide quanto una mela, di consistenza molle; superficie liscia; leggermente dolente alla palpazione. Soffio vascolare su tutti e due i lobi tiroidei.

Tremori delle mani intenso. All'esame dei vari organi ed apparati null'altro di notevole.

Mx 120; Mn 60.

Glicemia 1,40.

Nelle urine glucosio 5 ‰; non acetone nè acido diacetico.

P. 104 — M. B. + 34; Linfoc. 49 %. Circonf. collo cm. 36; Grado Esolft. O. d. + 6, O. s. + 3.

L'ipersensibilità adrenalinica ripetuta 3 volte a distanza di tempo in questa malata ha dato sempre valori normali:

	1'	2'	3'	4'
Mx 125	120	140	120	120
P 110	115	92	98	96

	1'	2'	3'	4'
Mx 120	130	145	125	120
P 94	110	100	98	98

	1'	2'	3'	4'
Mx 130	140	155	130	125
P 102	116	100	104	104

La spiegazione del perchè in alcuni malati di m. di Basedow l'ipersensibilità adrenalinica esista ed in altri no, è assai difficile e complessa e forse non unica per tutti i casi.

Noi sappiamo dagli studi sperimentali che, provocando in vari modi un aumento della funzione tiroidea con una maggiore immissione in circolo di prodotti tiroidei ovvero somministrando prodotti ed estratti tiroidei in soggetti sani, si nota assai frequentemente che l'azione dell'adrenalina iniettata risulta più elevata. Per l'opposto in animali privati delle tiroidi l'azione dell'adrenalina è o diminuita o normale.

Queste ricerche sperimentali possono essere tenute presenti per i casi in cui esiste ipersensibilità adrenalinica anche nelle condizioni certamente sempre assai complesse in cui ci porta l'indagine clinica e possono confortare in certo modo i risultati dell'esperienza clinica se si pensa che nell'ipertiroidismo e nel missedema, e cioè in due condizioni in cui lo stato funzionale della tiroide è per più ragioni da ritenersi del tutto opposto, si ottengono, come nelle esperienze citate, nel maggior numero dei casi azioni adrenaliniche completamente differenti.

In ogni modo, però, nessuna luce queste indagini portano per la spiegazione di quanto può osservarsi nell'uomo circa l'assenza di una ipersensibilità adrenalinica in casi di vero morbo di Basedow.

Allora bisognerà prendere in considerazione volta per volta tutte quelle condizioni che l'esperienza ha dimostrato poter intervenire, variamente influendo, sull'estrinsecazione dell'azione adrenalinica. Ma non ostante che molte di queste cause alle quali si è voluto attribuire un'azione facilitante o ostacolante quella dell'adrenalina ci siano note, non sempre risultano presenti ed il loro intervento non può essere affermato con sicurezza. Del tutto impossibile riesce poi la dimostrazione nei singoli casi di una delle varie ipotesi ancora emesse per la comprensione dell'azione dell'adrenalina; tali ipotesi, se da un punto di vista teorico risultano ammissibili e per ora accettabili, non è dato in nessun modo di confortarle nè con ricerche nei malati nè altrimenti.

Può darsi, come alcuni sostengono, che nel m. di Basedow si abbia non soltanto un aumento del secreto tiroideo normale, ma anche una immissione in circolo di prodotti tiroidei abnormi e che la diversa secrezione tiroidea ed il diverso stato funzionale della tiroide, a seconda dei casi, preparino, differentemente, le condizioni per l'azione dell'adrenalina.

Altri spiegano l'assenza di ipersensibilità adrenalinica nella malattia di Basedow ammettendo che in alcuni casi di m. di Basedow lo squilibrio ormo-

nico porti alla presenza nell'organismo di ormoni per il cui intervento può venire, invece che facilitata ed accresciuta, ostacolata o difficoltata l'azione dell'adrenalina.

Si è creduto ancora, in base ai recenti studi sull'azione dell'adrenalina in rapporto alla composizione fisico-chimica del sangue, di trovare anche per la malattia di Basedow una spiegazione plausibile del fatto di un'azione adrenalinica aumentata o normale o anche invertita con il chiamare in causa, nei vari casi, un diverso stato del sangue sopratutto per quello che riguarda il quantitativo ora di ioni Ca ora di ioni K, o, secondo studi recentissimi, un differente rapporto tra ioni Ca e ioni K.

Da vari AA. si ritiene che l'azione dell'adrenalina sia più che altro dipendente dallo stato fisico-chimico delle cellule degli organi recettivi e che quindi anche nel m. di Basedow, se l'azione dell'adrenalina risulta aumentata o diminuita o invertita, ciò deve derivare dal fatto che le condizioni degli organi su cui l'adrenalina agisce sono, per svariate cause, differenti nei diversi casi.

Accennando a queste principali ipotesi noi non abbiamo per anco ultimato ed esposto al completo l'elenco delle supposizioni.

Come si è detto in Clinica non è possibile a tutt'oggi determinare con certezza nei singoli casi quali di queste eventualità, sia che si suppongano isolate oppure presenti tutte insieme o variamente combinate nei vari malati, siano a base di una modificazione dell'abituale ipersensibilità adrenalinica nella malattia di Basedow.

Purtroppo vi è da opporre ancora che se in alcune circostanze è stato possibile attribuire alla presenza a bastanza costante di una di queste condizioni il particolare andamento della sensibilità adrenalinica, ciò non è accaduto in altri casi del genere nè in altre evenienze; è da ritenersi allora che la causa invocata sia stata una causa legittimamente coincidente e non condizionante di per sè la ipersensibilità adrenalinica.

Noi vogliamo semplicemente ricordare, come esempio significativo, quanto si è osservato circa i rapporti tra ipersensibilità adrenalinica e quantitativo di calcio nel sangue. Sperimentalmente era stato sostenuto che variando l'apporto di calcio all'organismo era possibile variare il grado e la forma dell'ipersensibilità adrenalinica. Trasportate queste ricerche nel campo della Clinica si rinvenne ipercalcemia in varie malattie ed in vari stati in cui l'ipercalcemia si riscontrava accanto ad una ipersensibilità adrenalinica. Così si rinvenne nel diabete ipercalcemia ed a questa si attribuì l'ipersensibilità adrenalinica abbastanza frequente in tale malattia.

Ma proprio nel m. di Basedow in cui certamente l'ipersensibilità adrenalinica è straordinariamente frequente ed elevata i dosaggi del Ca nel sangue posero in rilievo in un gran numero di casi una diminuzione del contenuto di questa sostanza.

Nei nostri malati di m. di Basedow il contenuto in Ca del siero di sangue

è stato vario: in alcuni aumentato (21 mmgr. %), in altri diminuito (anche a 5 mmgr. %). Nessun rapporto abbiamo infine trovato tra grado di ipersensibilità adrenalinica e quantitativo di Ca nel sangue.

L'osservazione clinica può indurre a ricercare la soluzione del problema dell'assenza in genere di una ipersensibilità adrenalinica ed in particolare nella malattia di Basedow in un altro ordine di fatti.

Noi abbiamo tentato di rispondere, seguendo i nostri malati, alla domanda che ci siamo posta: il m. di Basedow e l'ipertiroidismo possono decorrere *sempre* senza ipersensibilità adrenalinica? E cioè: nei casi in cui noi non abbiamo riscontrato ipersensibilità adrenalinica ciò è accaduto perchè la nostra osservazione è stata fatta in un periodo ed in un momento particolare della malattia in cui erano intervenute condizioni dipendenti appunto da una diminuita immissione in circolo di secreto tiroideo, o ne esistevano per caso di altre ostacolanti momentaneamente la prova dell'ipersensibilità adrenalinica?

Certamente tutto ciò è possibile; così è accaduto p. es. in una delle nostre malate (C. A., a. 29) in cui noi abbiamo attribuito sopratutto alle gravi condizioni dell'apparato cardiovascolare la negatività della prova dell'adrenalina divenuta invece manifesta circa 1 mese più tardi quando le condizioni del circolo erano notevolmente migliorate (intorno quasi alla norma dei diametri cardiaci, scomparsa di un soffio sistolico intenso specialmente alla punta del cuore, regolarizzazione delle pulsazioni, diminuzione della tachicardia).

Difatti nel mentre il risultato della prova adrenalinica fu in un primo tempo il seguente:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 120	110	140	115	120	125
P 132	128	118	136	140	134

dopo 34 giorni noi ottenemmo questo tipo di risposta alla iniezione endovenosa di adrenalina:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 135	130	170	135	140	135
P 104	124	102	112	108	108

e ancora, 56 giorni dopo:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 125	130	180	150	135	120
P 96	102	130	116	110	100

Ma nell'altro caso di m. di Basedow di cui abbiamo riferito a lungo, l'ipersensibilità adrenalinica in tutto il periodo di nostra osservazione (circa 18 mesi) è stata sempre assente. Tra le numerose prove eseguite in questa inferma noi riportiamo ad esempio (oltre quelle riportate più avanti) quella in cui le variazioni del P e della Mx, pur restando nei limiti della norma, sono state le più evidenti e quella in cui per contrario sono state minime:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 140	140	165	130	135	140
P 112	120	96	108	110	110

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 130	120	145	130	130	130
P 98	106	118	108	100	98

A noi non è stato possibile trovare una ragione plausibile di questa assenza di ipersensibilità adrenalinica nel nostro caso in cui anche le altre prove farmacodinamiche del S. N. V. non risultarono tali da dover ammettere un tono od una eccitabilità parasimpatica tale da opporsi all'estrinsecazione di una ipersensibilità adrenalinica.

Contro la supposizione che sempre in questi casi debba trattarsi di forme lievi della malattia o di forme in remissione, e che quindi debba interpretarsi l'assenza di ipersensibilità adrenalinica come espressione di una diminuzione della abnorme immissione in circolo di prodotti tiroidei parla in prima linea, come si vedrà nei casi di cui diremo più oltre, il quadro clinico di alcuni di questi infermi al momento delle prove eseguite, ma ancora il risultato del M. B. principalmente, ed anche di altri esami comprovanti la esistente alterazione funzionale della tiroide.

Secondo noi, riassumendo la nostra esperienza, l'assenza o una poco vivace ipersensibilità adrenalinica nella malattia di Basedow può riscontrarsi, come vedremo oltre, nel miglioramento della malattia e, cosa allora significativa, può anche verificarsi un aumento della ipersensibilità adrenalinica stessa

con un peggioramento della forma morbosa. Ma può anche una prova adrenalinica farsi entro limiti del tutto normali in casi anche gravi di m. di Basedow in cui vi son segni indubbi dell'abnorme stato tiroideo in atto; e ciò o perchè esistano condizioni, temporanee, varie e non sempre dimostrabili, che si oppongono all'estrinsecazione della ipersensibilità adrenalinica; o perchè l'ipersensibilità adrenalinica non entra a far parte del quadro clinico in esame.

L'interpretazione ed il significato dell'assenza di una ipersensibilità adrenalinica, ed io vorrei su questo punto richiamare l'attenzione, sono differenti e rendono ragione di molte discordanze di apprezzamenti e di conclusioni le quali, partendo da una considerazione unilaterale e categorica del fenomeno, certamente molto interessante, mal si adattano alla realtà dei fatti clinici. Non altrimenti potrebbe dirsi circa la pluralità dei fattori che possono intervenire nel determinismo dell'ipersensibilità adrenalinica.

La considerevole frequenza con cui l'ipersensibilità adrenalinica è stata ritrovata nella m. di Basedow; la sua presenza ancora in casi di gozzi con tireotossicosi ed in condizioni morbose in cui esistono manifestazioni che possono far pensare ad un rapporto con una iperfunzione tiroidea, ha fatto considerare la prova dell'ipersensibilità adrenalinica un mezzo di diagnosi per rivelare sopratutto un disturbo funzionale della tiroide con aumentata attività della ghiandola. La prova della sensibilità adrenalinica fornirebbe così un elemento molto importante e secondo alcuni addirittura decisivo per affermare se in un determinato caso la tiroide sia in iperfunzione oppur no.

Non sono mancati alla prova di Goetsch come mezzo di diagnosi dell'ipertiroidismo, numerosi consensi tra cui quello autorevole di Crile.

Anche Woodbury, Johnson, Mora Quimper e in parte Bloch hanno riconosciuto alla prova di Goetsch il valore di un metodo di indagine clinica adatto a stabilire se esista oppur no ipertiroidismo. Contrariamente a questi AA., altri hanno contestato siffatto valore diagnostico, negando alla reazione un'assoluta specificità. (Barker, Escudero, Warm, Wagenen, Hamilton, Lahey, Mayo, ecc.).

Gli studi sulle molteplici modificazioni determinatesi con l'iniezione di adrenalina hanno condotto alcuni AA. a ritenere come più direttamente dipendenti dalle condizioni funzionali della tiroide, in quanto più costanti, piuttosto che i perturbamenti della Mx e del Polso le modificazioni del tasso glicemico osservabili dopo l'uso di adrenalina.

Specialmente Labbé in base alle ricerche eseguite in proposito nel m. di Basedow e nella tireotossicosi è dell'opinione che debba ritenersi molto più probativa per la diagnosi di ipertiroidismo l'iperglicemia postadrenalinica, pur dovendosi riservare, secondo lui, per la determinazione dello stato funzionale della tiroide alla prova della glicemia alimentare un valore relativamente più sicuro. Così per riferirci solo alle opinioni espresse ancora nei lavori più recenti, Fiori ha trovato nei casi di m. di Basedow esaminati (di tipo glandolare, con ricambio basale molto accelerato) la prova di Goetsch negativa mentre frequentemente positiva è risultata in tali casi l'iperglicemia postadrenalinica. Nei malati studiati da Csépai con l'iniezione endovenosa di adre-

nalina, la sensibilità adrenalinica determinata in base alle sole modificazioni del circolo è risultata aumentata senza eccezione.

M. Lyon trova anch'egli nelle sue ricerche dopo somministrazione di preparati tiroidei e nell'ipertiroidismo l'aumentata suscettibilità del sistema circolatorio all'adrenalina. Egli, come Labbé ed altri, attribuisce però la reazione ad aumentata eccitabilità del S. N. S.

Castillo De Lucas assegna alle modificazioni della pressione arteriosa nella prova dell'ipersensibilità adrenalinica eseguita per via endovenosa un reale valore diagnostico e la ritiene proporzionale alle condizioni funzionali della tiroide ed ai valori del M. B.

Kowitz esprime l'opinione che il risultato negativo di una prova di Goetsch possa far escludere un ipertiroidismo mentre una prova positiva non potrebbe senz'altro affermarlo.

Allo scopo di meglio definire il valore della prova dell'ipersensibilità adrenalinica per la diagnosi dell'ipertiroidismo sono state eseguite ancora delle ricerche comparative tra i risultati della ipersensibilità adrenalinica e tutti gli altri metodi proposti in Clinica per determnare lo stato funzionale della tiroide. Anche con queste ricerche, in cui d'altro lato non può essere dimenticato che si paragonano fra loro elementi e metodi che sono espressione di alterazioni molto diverse, non si è giunti, per la divergenza dei risultati, ad un concorde apprezzamento del valore della prova. Così la prova di Goetsch paragonata ai risultati delle modificazioni del M. B. nel m. di Basedow ed all'intrinseco valore diagnostico di questo metodo è stata da molti ritrovata di valore pari e finanche superiore (Crile, Woodbury).

Alcuni AA. spingendo ancora più in là l'utilità pratica della prova di Goetsch ammettono che il grado di ipersensibilità adrenalinica è proporzionale alla gravità del m. di Basedow ed in genere all'intensità dell'ipertiroidismo.

Così che nella prova della ipersensibilità adrenalinica, press'a poco come si è fatto per il M. B., si è ritenuto da molti con il Goetsch di poter avere a disposizione una « misura » del « grado di ipertiroidismo » calcolabile in base all'intensità della prova stessa. L'ipersensibilità adrenalinica sarebbe tanto più intensa quanto più grave è l'ipertiroidismo.

Del tutto opposta è l'opinione di altri AA. i quali ritengono che l'ipersensibilità adrenalinica risulta specialmente intensa proprio nei cosidetti casi frusti di m. di Basedow.

Se ora noi ci accingiamo ad esaminare i risultati della nostra esperienza in proposito al valore della prova di Goetsch per la diagnosi di ipertiroidismo dobbiamo rilevare numerosi fatti che ci portano a non condividere l'opinione di coloro che pensano di poter basare senz'altro una diagnosi di iper- o distiroidismo ipertiroideo dal risultato positivo della prova adrenalinica.

Le ragioni di questo nostro convincimento sono molteplici.

La possibilità dimostrata dell'assenza di ipersensibilità adrenalinica in casi sicuri di m. di Basedow genuino scuote già senz'altro e notevolmente l'assoluto valore diagnostico che si vorrebbe attribuire alla prova di Goetsch.

Anche un esame dei risultati della prova adrenalinica da noi ottenuti in gozzi con fenomeni che vanno interpretati come dipendenti da una alterazione funzionale della tiroide nel senso di una tireotossicosi dimostra, nell'assenza di concordanza tra fenomeni clinici dipendenti da un ipertiroidismo ed ipersensibilità adrenalinica, come non sia possibile di giudicare di uno stato tiroideo esclusivamente dall'assenza o dalla presenza di una ipersensibilità adrenalinica.

In 8 casi di gozzo con fenomeni manifesti di tireotossicosi in 2 di essi noi non abbiamo riscontrato la presenza di ipersensibilità adrenalinica, per quanto dobbiamo ricordare che nei nostri malati in 6 casi di gozzi di vario tipo, senza fenomeni di tireotossicosi, la prova dell'adrenalina è risultata sempre negativa e che in 2 casi di mixedema (1 in bambino e 1 in adulto) ed in 4 soggetti con fenomeni di ipertiroidismo, non è stata riscontrata ipersensibilità adrenalinica.

Questa rapida esposizione di alcuni dei più salienti risultati che possiamo trarre dalla nostra casistica non può farci accettare dunque nemmeno la formula di Kowitz la quale da un punto di vista pratico avrebbe potuto condurre ad utili risultati e che cioè una prova di Goetsch negativa può fare escludere un ipertiroidismo mentre una prova positiva non può affermarlo.

Il problema del reale valore della prova di Goetsch per la dimostrazione della funzionalità tiroidea può risolversi solo accertando che l'ipersensibilità adrenalinica, considerata sia nei suoi effetti sull'apparato cardiovascolare sia sulle modificazioni del tasso glicemico, esprima l'alterazione funzionale della tiroide essendo direttamente provocata dalla presenza di un eccessivo o alterato prodotto di secrezione tiroidea o non sia piuttosto dipendente da una condizione che è presente nella tireotossicosi ma che non le è esclusiva.

La diretta dipendenza dell'ipersensibilità adrenalinica dallo stato della tiroide ha a suo sfavore principalmente le ricerche attestanti che l'ipersensibilità adrenalinica può riscontrarsi in soggetti nei quali in nessun altro modo risulta dimostrabile una alterazione tiroidea.

I nostri studi sulla ipersensibilità adrenalinica in numerose malattie e condizioni morbose ci conducono a rilevare come l'ipersensibilità sia presente in svariate circostanze in cui sia i rilievi dell'esame clinico sia i risultati delle altre prove funzionali della tiroide in nessun modo potevano autorizzarci ad ammettere l'esistenza di un disturbo della tiroide.

Io ho riferito di recente come nella infezione malarica, p. e., si riscontri frequentemente all'inizio degli accessi febbrili e talora anche dopo di essi per un tempo più o meno lungo una spiccata ipersensibilità adrenalinica: tutte le altre ricerche cliniche e di laboratorio atte a dimostrare una modificazione funzionale della tiroide in questi casi sono riuscite negative. E ancora nello stesso senso parla l'esistenza di ipersensibilità adrenalinica in svariate circostanze in cui, concordemente ai reperti di altri AA., non ci fu possibile riunire altri elementi i quali potessero suffragare il sospetto che ad una alterazione della tiroide dovesse attribuirsi l'aumentata sensibilità dei nostri malati di fronte all'adrenalina.

Quali differenze possono ritrovarsi ad esempio tra l'ipersensibilità adrenalinica abitualmente riscontrata dei nostri malati di morbo di Basedow e quest'altra che appartiene ad un convalescente di febbre tifoidea:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 110	120	160	140	115	115
P 74	98	72	84	76	76

M. B. — 2 %

e queste altre ancora che io ho riscontrato: in un convalescente di poliartrite reumatica:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 115	110	155	120	120	115
P 80	92	104	84	86	84

M.B. + 4 %

all'inizio di un accesso febbrile di terzana benigna:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 125	150	165	130	110	125
P 102	130	116	104	106	104

in una tubercolosi polmonare (sclerosi dell'apice destro):

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 135	140	175	140	130	130
P 90	106	112	104	98	100

M. B. + 8 %

in una mediastinite cronica:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 145	130	185	150	140	140
P 120	130	104	112	120	122

M. B. + 3 %

È vero che potrebbe esserci rivolta l'obiezione che proprio in siffatte circostanze è possibile ammettere una alterazione della funzione tiroidea, che è dato di osservare frequentemente proprio in stati analoghi fenomeni di disfunzione tiroidea e come, specie in seguito ad infezioni, si debba constatare in un tempo più o meno lungo l'insorgere di sindromi di distiroidismo.

Ma a prescindere che nessun sintomo clinico di alterata funzione della tiroide era presente nei casi da noi riferiti, tali supposizioni non troverebbero appoggio ad ogni modo in nessun elemento ed urterebbero contro i risultati concordemente negativi delle altre prove funzionali della tiroide da noi istituite; non foss'altro non hanno a loro favore le cifre del M. B. che noi abbiamo riportate accanto alle tabelle della prova dell'adrenalina e che per quasi generale consenso deve ritenersi come un mezzo di indagine molto importante della funzione tiroidea da cui pare direttamente condizionato.

Risulta certo assai più probativa non solo per quanto abbiamo detto, ma ancora per le risultanze di tutti gli studi sul meccanismo di azione dell'adrenalina, la supposizione che la prova della ipersensibilità adrenalinica non sia in diretta dipendenza dell'alterazione tiroidea ma che esprima più che altro anche nella malattia di Basedow e nella tireotossicosi lo stato di abnorme eccitabilità del sistema nervoso vegetativo e degli organi recettivi, cioè di una condizione che dall'ipertiroidismo è certamente determinata, che nel m. di Basedow è assai spiccata ed accanto alle alterazioni della tiroide preminente, ma che non è esclusiva nè della tireotossicosi nè del vero m. di Basedow.

Terminiamo questo gruppo di indagini con il riferire che, nettamente in contrasto con la frequenza relativamente alta con cui alcuni AA., specialmente americani, hanno ritrovato una ipersensibilità adrenalinica in soggetti « sani », sono le nostre ricerche in proposito. Su 15 individui sani e da qualsiasi punto di vista normali noi non abbiamo riscontrato nemmeno una volta una reazione adrenalinica che sorpassasse i limiti estremi di quella che per noi, molto concordemente con le ricerche di Csépai, deve costituire una normale risposta all'iniezione endovenosa di adrenalina; e cioè con la dose di mmgr. 0.01 per via endovenosa la Mx deve sollevarsi in soggetti normali di 15 a 25 mm. Hg.

Ciò ha certamente nella nostra regione da più punti di vista una significativa importanza.

Passando a considerare ora quanto si riferisce alla possibilità di usufruire della prova dell'ipersensibilità adrenalinica come un mezzo per determinare il grado dell'ipertiroidismo e, nel caso in specie, la gravità del disturbo della funzione tiroidea nel m. di Basedow, dobbiamo far presente come oltre per le constatazioni da noi fatte e finora esposte possono trarsi dalla nostra esperienza altri elementi che direttamente dimostrano di non poter ritenere adeguato a tale scopo questo metodo d'indagine.

Noi crediamo di dover giudicare, nello stabilire rapporti di questo genere, sopratutto in base ai risultati dell'iniezione endovenosa di adrenalina che offre dati molto più attendibili.

Se noi prendiamo ad esaminare il nostro materiale d'osservazione dobbiamo rilevare che in un certo numero di casi l'ipersensibilità adrenalinica risulta assai vivace corrispondentemente alla gravità della malattia ed alla

elevatezza del M. B.; gravità giudicata dal complesso dei fenomeni presentati dall'infermo e dal decorso della forma morbosa.

Dobbiamo rilevare come non esistendo un rapporto proporzionale tra le cifre del M. B. e quelle della ipersensibilità adrenalinica noi dobbiamo accontentarci di esprimere queste relazioni, in casi consimili, con l'espressione assai generica di malati gravi con ricambio fondamentale molto elevato ed ipersensibilità adrenalinica spiccata. Questa relativa rispondenza di valori ed i limiti entro cui, nei nostri infermi, si sono contenuti i dati del M. B. e quelli della ipersensibilità adrenalinica, possono desumersi dalla lettura delle tabelle che riportiamo e che appartengono a 6 dei nostri malati in cui gravità del decorso e dei sintomi della malattia, altezza del M. B. e vivace azione dell'adrenalina sono stati concordanti.

	Metabolismo basale (Krogh)	Prova dell'adrenalina (Iniez. endovenosa mmg. 0,01)
B. M., u.	+ 44 %	+ 58
C. R., d.	+ 36 %	+ 70
R. M., d.	+ 52 %	+ 55
B. R., d.	+ 40 %	+ 75
R. A., d.	+ 34 %	+ 85
G. D., d.	+ 38 %	+ 60

Anche in alcuni malati lievi di m. di Basedow noi abbiamo riscontrato un parallelo andamento del M. B. e dell'ipersensibilità adrenalinica in rapporto alla sintomatologia clinica.

	Metabolismo basale	Prova dell'adrenalina
G. A., d.	+ 18 %	+ 40
M. D., d.	+ 20 %	+ 32
R. D., d.	+ 24	+ 48

Ma a questi risultati si possono contrapporre altrettanti esempi in cui ad una sintomatologia molto accentuata fa contrasto una scarsa sensibilità adrenalinica e viceversa. Che differenza sostanziale esiste tra il grado di ipersensibilità adrenalinica ottenuto in questi malati assai lievi di m. di Basedow e qualcuno di quelli or ora esposti e appartenenti a malati ben più gravi?

	Metabolismo basale	Prova dell'adrenalina
M. O., d.	+ 16	+ 55
C. V., d.	+ 28	+ 65

Contrasta nettamente per l'opposto la scarsa sensibilità adrenalinica di alcuni dei nostri malati di m. di Basedow (e nei casi citati precedentemente l'assenza di ipersensibilità adrenalinica) i quali presentavano oltre a fenomeni intensi di tireotossicosi anche un alto ricambio fondamentale.

	Metabolismo basale	Prova dell'adrenalina
R. F., d.	+ 52	+ 38
P. Z., d.	+ 70	+ 42
G. S., d.	+ 64	+ 30

Inoltre in una delle nostre inferme (D. R. C.) il M. B. risultò in più determinazioni normale (media + 6,6 %) nel mentre era presente una netta ipersensibilità adrenalinica (+51).

Risulta chiaramente da queste nostre osservazioni come tra gravità della malattia, altezza del M. B. ed ipersensibilità adrenalinica possa talvolta riscontrarsi una notevole concordanza. Ma la eventualità, non del tutto eccezionale, con cui si ottengono risultati discordanti specie tra sintomatologia Clinica ed intensità della ipersensibilità adrenalinica, depone nettamente contro la possibilità di usufruire secondo l'opinione di alcuni AA., della prova dell'adrenalina come di un mezzo atto a determinare l'intensità della tireotossicosi.

Serve certamente assai meglio a questo scopo lo studio del ricambio fondamentale se bene non possa ritenersi anche questo metodo come un elemento del tutto sicuro e a dirittura decisivo come si vorrebbe da qualcuno.

Non possiamo non insistere ancora una volta sul fatto che è sempre attraverso le modificazioni determinate nel circolo dall'iniezione di adrenalina che si leggono i risultati della prova e che quindi, indipendentemente da qualsiasi altra causa (stato della tiroide, del S. N. V., del mezzo interno e degli organi recettivi) può una ipersensibilità adrenalinica essere talmente comandata dalle condizioni del sistema cardiovascolare, sempre alterato nella malattia di Basedow, da esserne variato considerevolmente il risultato. Di ciò abbiamo fatto cenno più avanti.

Strettamente legato alle questioni di cui abbiamo finora trattato è l'altro argomento, non meno interessante, riguardante le variazioni che la prova dell'ipersensibilità adrenalinica subisce nei malati di m. di Basedow sottoposti a trattamento e, quello derivatone, circa la possibilità di seguire e determinare in base ai risultati di questa prova, l'andamento della malattia ed in ogni caso quello della cura stessa, ps. circa le indicazioni alla sospensione o al proseguimento della Roentgenterapia del Basedow. Noi possiamo citare anche qui qualche fatto in favore e fatti in contrario.

Già prima di ogni altra cosa la ipersensibilità adrenalinica non rappresenta una costante individuale nei casi di m. di Basedow e di tireotossicosi.

Csépai pensa invece che ciò sia, ma l'esperienza fatta sui nostri malati non ci conduce alle stesse conclusioni.

Noi abbiamo osservato p. es. in uno dei nostri casi di m. di Basedow (F. C.) con gravi fenomeni cardiaci (notevole ingrandimento dell'aia cardiaca, tachicardia con accessi fino a 160 pulsazioni) in tre giorni successivi i tre differenti tipi e gradi di ipersensibilità adrenalinica che vi portiamo:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 125	130	170	140	110	120
P 130	152	110	130	140	136

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 115	100	150	120	115	120
P 124	140	130	140	128	132

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 125	135	160	115	120	125
P 102	120	96	108	108	104

In ogni caso dunque, per attribuire un certo valore ed un significato positivo ad una variazione dell'ipersensibilità adrenalinica nella malattia di Basedow noi non dovremmo tener conto se non della scomparsa di una ipersensibilità adrenalinica o almeno di un suo considerevole e duraturo abbassamento.

Certamente una ipersensibilità adrenalinica può diminuire o anche scomparire con il migliorare delle condizioni dell'infermo. Osservazioni di questo genere sono state fatte da più AA. Talvolta accade anzi che una ipersensibilità adrenalinica, diminuita e scomparsa durante una remissione della malattia, si ripresenta di nuovo in un successivo peggioramento dello stato degli infermi. È ben chiaro a questo riguardo l'esempio che riportiamo. Esso serve anche a dimostrare come la scomparsa di una ipersensibilità adrenalinica (più oltre vedremo che altrettanto può dirsi circa la sua persistenza) non può servire per esprimere, come vogliono alcuni AA. un giudizio sul decorso futuro della malattia.

G. F., anni 28. Stiratrice. Padre luetico. Madre sana. Quattro fratelli tutti obesi. Nei precedenti dell'inferma reumatismo articolare acuto a 11 anni che recidiva a 16 anni; non residuarono disturbi della funzione cardiaca. In seguito frequenti tonsilliti.

I primi segni di una malattia di Basedow si manifestano a 25 anni con tremori, sudori, astenia, cefalea, eccitabilità psichica. Compare ingrossamento della tiroide e dopo 2-3 mesi dolori ai bulbi oculari ed esoftalmo.

La malattia decorre con spontanee remissioni ed aggravamenti, consecutivi sopratutto a periodi di affaticamento fisico. Due mesi avanti il nostro primo esame la malata è colpita ancora da una nuova tonsillite: consegue un protratto periodo febbrile (temp. tra 37,3 e 38); l'inferma dimagra notevolmente, aumenta il tremore, la cefalea, l'astenia.

Soggetto in condizioni di nutrizione scaduta. Longilineo. Peso Kg. 46. Altezza 1,66. Esoftalmo modico bilaterale. Moebius e Graefe presenti. Tiroide ingrandita specie nel lobo d. di consistenza elastica a superficie liscia; fremito e soffio sistolico su tutta la ghiandola.

Tipico tremore. Polso da 94 a 138. Mx 110. Cuore debordante a d. di 1 cm. dalla marginosternale d. Soffio sistolico sulla punta e sulla polmonare.

Linfocitosi (36 %). M. B. + 22 %. R. W. negativa. La prova dell'adrenalina eseguita in queste condizioni dà:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 120	140	195	145	130	130
P 106	122	96	118	116	110

Dopo 36 giorni di riposo a letto, di cura con bromuro e valeriana, glicerofosfato di sodio e calcio, la malata migliora notevolmente guadagnando 6 Kg. in peso. Il polso diviene meno frequente (80-90), di rado subisce improvvisi aumenti di frequenza che non superano le 112 pulsazioni. M. B. +16%.

La prova dell'adrenalina dà un risultato notevolmente diverso dal precedente:

	1'	2'	3'	4'
Mx 120	130	155	120	120
P 84	112	78	92	86

Dopo 12 giorni si ritrova ancora una reazione adrenalinica quasi normale:

	1'	2'	3'	4'
Mx 130	140	155	135	135
P 90	116	102	98	92

La malata viene dimessa e ritorna dopo 4 mesi notevolmente peggiorata. Si lamenta di cefalea, di stanchezza, ha crisi di sudore e di cardiopalmo; ha perduto 4 Kg. di peso.

La prova dell'adrenalina dimostra nuovamente una spiccata ipersensibilità:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 140	145	200	150	145	140
P 114	130	142	124	118	118

Lo studio della nostra casistica dimostra però che non è raro assistere alla persistenza di una ipersensibilità adrenalinica non ostante un chiaro miglioramento nello stato dell'infermo. E ciò sia che il miglioramento si sia ottenuto con cure mediche soltanto o con la X terapia o con la cura chirurgica.

Alcuni AA. sostengono che dopo la tiroidectomia nel vero m. di Basedow si può giungere ad una diminuzione nella intensità della reazione; una scomparsa totale e rapida di una ipersensibilità adrenalinica dopo l'operazione si ha al contrario sopratutto nei casi di adenoma tossico. Ciò sarebbe dovuto per molti AA. al fatto che nei casi di adenoma tossico si può riuscire ad asportare chirurgicamente tutto il tessuto malato; nella malattia di Basedow alla resezione della tiroide residuerebbe sempre una quantità di ghiandola alterata capace di mantenere una ipersensibilità adrenalinica se bene meno intensa. Forse la questione della persistenza dell'ipersensibilità adrenalinica dopo tiroidectomia è più complessa di quanto non pensino questi AA. e probabilmeate non legata soltanto a differenze nella quantità residua di tessuto tiroideo alterato. Noi non abbiamo una esperienza sufficiente per riferire in proposito a tale diversità di comportamento dell'ipers. adren. in questi due stati morbosi.

Nei nostri malati di m. di Basedow genuino noi abbiamo potuto vedere persistere a lungo una ipersensibilità adrenalinica dopo tiroidectomia non ostante si fosse raggiunto in seguito a tale intervento un miglioramento considerevole tale da permettere agli infermi di riprendere senza disturbi occupazioni anche pesanti.

Così accadde nel caso da me studiato e di cui parla Milani nella Relazione citata (p. 57); una ipersensibilità adrenalinica persistette quasi immutata sia durante le cure mediche eseguite, sia dopo la Röntgenterapia della tiroide e sia ancora dopo una estesa asportazione di tessuto tiroideo.

Forniamo solo i dati più importanti che si riferiscono alla storia clinica di questa inferma (L. L., a. 46; v. osservaz. n. 8).

Nei precedenti della malata è da rilevare sopratutto una vita di stenti e di gravi patemi d'animo per numerose e continuate tragiche disgrazie avvenute in famiglia. Inoltre la molteplicità delle infezioni subìte sia nell'infanzia (morbillo, scarlattina, pertosse, difterite) sia più tardi (tifo a 18 a.; polmonite a 23; ripetute angine per vari anni consecutivi). Anche i dati morbosi che si riferiscono alla famiglia della malata attirano l'attenzione: il padre, alcoolizzato e luetico diviene verso i 50 anni molto obeso (era basso e pesava oltre il quintale); la madre, anch'essa alcoolizzata, ha 4 aborti (tutte le 4 prime gravidanze) su 6 gravidanze; durante la gravidanza della nostra inferma la madre subì cura antiluetica.

I sintomi della malattia di Basedow iniziano a 38 a. e divengono presto intensi; nella stessa età le mestruazioni, per l'innanzi sempre molto irregolari, scompaiono completamente.

All'esame clinico la malata presentava caratteristici e spiccati tutti i fenomeni classici della m. di Basedow.

La malata era notevolmente magra (40 Kg. per un'altezza di m. 1.72) e di aspetto sofferente. Cute continuamente madida di sudore ma senza altre particolarità. Il torace scarno, lungo e carenato; assai ristretto l'addome alla cintura; gli arti superiori ed inferiori assai lunghi rispetto allo sviluppo del tronco.

A carico dei vari apparati nulla di particolare fu rilevato sia con i mezzi di esame fisico sia con gli esami funzionali dei vari organi e con l'indagine radiologica all'infuori dei reperti a carico dell'apparato circolatorio mostranti concordemente un modico ingrandimento del cuore *in toto*, la costante presenza di un soffio sistolico alla punta del cuore, con accentuazione del II tono sulla polmonare.

Tra i vari esami di laboratorio dobbiamo ricordare la negatività di una W. R. anche dopo attivazione con neosalvarsan, la positività della cutireazione con tubercolina, la presenza di una spiccata linfocitosi con leucopenia (gl. b. 3900; linfociti 38 %). In quell'epoca noi non potemmo eseguire ricerche sul ricambio fondamentale. Fu invece positiva la prova della iperglicemia alimentare (glucosio somministrato gr. 40; glicemia a digiuno 0.80 e dopo 2 ore dal pasto di glucosio 2.10). Il risultato della prova adrenalinica eseguita appena l'inferma entrò in Clinica, fu quello già riportato:

	30''	1'	1,30	2'	2.30
Mx 130	140	170	195	145	130
P 94	110	80	125	110	100

Si inizia l'irradiazione della tiroide con le seguenti dosi di RX: 10' 1/2 MA 32 S. E. 3 mm. all. Si eseguono 6 irradiazioni in 1 mese. Alla fine di questo periodo l'inferma è aumentata di 4 Kg. Il polso è divenuto meno frequente. Notevolmente diminuito è il tremore. La tiroide è diminuita di volume (circonf. del collo da cm 38 a cm. 36 1/2) ed aumentata di consistenza. Invariato l'esoftalmo e gli altri sintomi.

Al termine di questo periodo, in cui si può dire di aver ottenuto un relativo miglioramento, la prova dell'adrenalina dà il risultato riportato nella tabella seguente:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 125	130	160	140	125	125
P 100	120	124	110	108	110

Dopo circa 1 mese si procede all'allacciatura delle arterie tiroidee inferiori. Nei primi 6 giorni successivi all'intervento operatorio il polso raggiunge di frequente nella giornata 160 pulsazioni per minuto. Il polso gradatamente si fa meno frequente e dopo circa 15 giorni oscilla intorno alle 110 pulsazioni.

All'operazione non segue nessun miglioramento apprezzabile dei sintomi clinici. Si ripete la prova dell'adrenalina.

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 135	125	175	145	140	145
P 98	108	96	110	104	106

Perdurando quasi immodificato lo stato dell'inferma si esegue per via estracapsulare l'asportazione totale del lobo tiroideo destro. Decorso post-operatorio normale.

Dopo circa una settimana in cui la frequenza del polso aumenta notevolmente si inizia un progressivo miglioramento. Il tremore diminuisce nettamente. L'inferma non avverte che di rado il penoso senso di cardiopalmo da cui era quasi continuamente tormentata: il sonno è divenuto più tranquillo. Anche le condizioni psichiche della malata sono migliori. L'inferma si nutre con maggior appetito. L'esoftalmo è diminuito. Le pulsazioni oscillano tra 90 e 110. Ventidue giorni dopo l'operazione chiede di essere inviata a casa sentendosi migliorata e più forte. La malata, che ha guadagnato circa 5 Kg. in peso,lascia a piedi la Clinica. Circonferenza del collo cm. 30. Il lobo tiroideo sinistro è di molto diminuito.

All'uscita la prova dell'adrenalina dà il risultato seguente:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 130	140	180	145	130	130
P 92	115	120	110	100	94

Dopo 6 mesi persiste il miglioramento; l'inferma pesa Kg. 50 ed ha ripreso in parte le proprie occupazioni domestiche. Il polso oscilla tra 75 e 85 pulsazioni. I limiti del cuore sono ritornati quasi normali. Lo stato psichico buono. Il lobo tiroideo residuo è ancora ridotto e vi si apprezza molto diminuito il soffio sistolico. M. B. + 8 %. Eppure l'ipersensibilità adrenalinica è quasi immodificata:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 120	115	160	135	125	120
P 84	104	78	96	90	84

Noi abbiamo avuto opportunità di osservare la persistenza di una ipersensibilità adrenalinica ancora 5 anni dopo una estesa resezione dello struma. Le condizioni dell'inferma (M. A., a. 36) erano ottime. Essa dopo l'intervento aveva potuto condurre a termine una gravidanza, allattare il bambino, ed accudire in seguito a tutte le sue occupazioni. Il suo peso corporeo era aumen-

tato di 18 Kg. superando di 6 Kg. quello precedente all'inizio della malattia; il M. B. era sceso da +14 (nel secondo anno dalla resezione dello struma; non abbiamo i dati del M. B. durante la malattia) a + 6 %. La reazione di Kottmann era normale (abbrunimento massimo in 10') e della sindrome Basedowiana non esistevano altri fenomeni che un modico grado di esoftalmo ed un lieve, incostante tremore delle mani protese. La prova dell'adrenalina aveva dato durante la malattia questo risultato:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 115	125	180	140	120	120
P 106	120	130	118	112	110

Due anni dopo l'intervento chirurgico:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 125	130	170	130	120	125
P 76	98	78	84	74	74

Cinque anni dopo:

	1'	2'	3'	4'	5'
Mx 120	115	175	135	120	120
P 80	96	80	84	80	82

I fatti finora citati dimostrano quanto complesso possa essere il significato della ipersensibilità adrenalinica nella m. di Basedow. Per noi il problema si deve collegare strettamente al pensiero di quanti, molto giustamente vedono, così come il nostro Pende da tempo ha sostenuto e mostrato, nella realizzazione della genuina malattia di Basedow, accanto alla alterazione della tiroide una particolare sensibilità ed eccitabilità, costituzionale od acquisita, dei tessuti e degli organi recettivi. Nè forse dev'essere trascurato il fatto della più o meno lunga durata della malattia.

Si affaccia a questo proposito la questione se l'ipersensibilità adrenalinica non debba esprimere talora in alcuni di questi soggetti una caratteristica costituzionale.

Sarebbe certamente molto importante l'avere una sufficiente documentazione in riguardo. Ma la questione è a tutt'oggi di soluzione assai difficile. In ogni modo l'argomento portato da alcuni AA. contro questa possibilità e che cioè essendo la ipersensibilità adrenalinica suscettibile di modificazioni e di scomparsa corrispondentemente allo stato della tiroide non può accettarsi il concetto che l'ipersensibilità adrenalinica possa rappresentare una caratteristica costituzionale del soggetto, nel qual caso essa dovrebbe essere più stabile, non vale, come abbiamo mostrato, per tutti i casi.

Dopo quanto abbiamo dimostrato con le osservazioni da noi fatte e riferite sulla ipersensibilità adrenalinica nella m. di Basedow ci sembra più rispondente alla realtà dei fatti clinici di dover assegnare all'ipersensibilità adrenalinica non già il significato di una prova diretta a determinare ed a renderci edotti in ogni caso dello stato funzionale della tiroide, ma quello di un sintomo della m. di Basedow e della tireotossicosi.

Come tale, per quanto frequente, può mancare, ed al modo stesso di qualsiasi altro sintoma, isolatamente considerato, non è per nulla strettamente peculiare del m. di Basedow nè tanto meno di una alterazione della tiroide con fenomeni di iperfunzione. Ciò perchè secondo noi l'ipersensibilità adrenalinica non esprime direttamente l'alterazione funzionale della tiroide ma una condizione nei casi di alterata funzione della tiroide frequente, ad essa unita o da essa suscitata e mantenuta, ma non ad essa esclusiva e da essa soltanto provocata.

Tale condizione deve essere individuata in un abnorme stato di eccitabilità del S. N. S. e degli organi recettivi.

Poichè la prova dell'ipersensibilità adrenalinica in ogni caso viene giudicata dalle modificazioni nei valori della Mx, del Polso e del tasso glicemico non deve essere dimenticato ancora che nel determinare il valore di una prova adrenalinica bisogna tenere nel debito conto, volta per volta, le condizioni degli apparati e sistemi attraverso cui in ultima analisi si leggono questi risultati; così non è possibile non tener presente ancora l'intervento di altri fattori e condizioni che indipendentemente da un'influenza diretta della tiroide e del S. N. V., possono ostacolare o facilitare o modificare la sensibilità adrenalinica (stato del mezzo interno, ecc.).

Praticamente bisogna restringere molto il valore diagnostico e prognosico di una prova di Goetsch. La sua intensità non è strettamente proporzionale alla gravità della malattia e può persistere pur essendo migliorato nettamente lo stato dell'infermo. Una prova di Goetsch positiva riscontrata in un determinato soggetto non deve condurre alla facile conclusione di ipertiroidismo: essa va vagliata allo stesso modo di una tachicardia, di un tremore, ecc.

Così, al contrario, prove di Goetsch negative non ci permettono di escludere non solo un ipertiroidismo ma un vero e proprio m. di Basedow.

BIBLIOGRAFIA.

ASCOLI e FAGIOLI. Atti R. Accademia dei Lincei, 1919-20.
ASHER und FLACK. Zeitsch. f. Biol. Mench., 1910-11.
ASCHARD. *Le syndrome Basedowien*. Progr. Med., 1922.
Annales de Méd., n. 4, 1924. (Dedicato al morbo di Basedow).
BARKER and SLADEN. Trans. Assoc. Amer. Phys., 1912.
BLOCH. Thèse de Paris, 1921; Annales de Méd., 1923.
BERNARDTH. Klin. Woch., 1926.
BIEDL. Innere Sekr. 4 Aufl., Bd. III (Bibliografia).
CLAUDE, BERNARD et PIEDELIÈVRE. Paris Méd., 1920.
CLAUDE et BERNARD. Soc. Méd. des Hôp., 1919.
CANNON and CATTEL. Amer. Journ. Phys., 1916.
CASTILLO DE LUCAS. Archivos de Endocr. y Nutric., 1925.
CRILE. The Thyroid Gland, 1922.
CSÉPAI. Deut. Med. Woch., 1923; Wien Arch. f. Inn. Med., 1925.
DALMAN. Trab. de la Soc. Biol. de Barcel., 1917.
DROUET. Thèse de Nancy, 1920.
DE QUERVAIN. Le goître esoft., 1923.
DAL COLLO. Policlinico, Sez. med., 1925.
EPPINGER, FALTA, RUDINGER. Centr. f. Inn. Med., 1908; Zeitschr. f. Inn. Med., 1909.
ESCUDERO. Sémana Médica, 1921.
FUSSEL. N. Y. Med. Journ., 1920.
FIORI. Relaz. Congr. Chir. e Med. Int., 1925.
GOETSCH. N. Y. States Med. Journ., 1918-20; Endocrinology, 1920; Penn. Med. Journ., 1920; N. Y. Med. Journ., 1922; Long. Island Med. Journ., 1922.
HOSKINS. Endocrinology, 1918.
HAMILTON and LAHEY. Journ. of Amer Med. Ass., 1920.
JOHNSON. Journ. Med. Sc., 1920.
KOWITZ. Ergeb. d. Inn. Med. u. Kinderheil., Bd. 27.
LEVY. Amer. Journ. of Physic., 1916.
LABBÉ. Annales de Médecine, 1923.
LUCIEN, PARISOT, RICHARD. Traité d'Endocr. La Tyroïde, Doin, 1925.
M. LYON. Brit. Med. Journ., n. 3257.
MORA QUIMPER. Cron. Med., 1921.
MILANI. Relaz. Congr. Radiol. Med., 1925.
OSWALD. Centr. f. Phys., 1915; Pflügers Arch., CLXIV.
PORAK. Journ. de Phys., 1916.
PENDE. Endocrinologia, 1923; Debolezze di costituzione, 1923.
PARISOT e RICHARD. Glandes endocrines, Doin, 1923.
ROSSI O. Conferenze di Endocrinol., I. S. M., 1923.
RONDELLI. Minerva Medica, 1925.
SANDESSON. Skand. Arch. f. Phys., 1919.
SANGUINETTI. Cuore e Circolazione, 1923.
TROTT. Arch. Inter. Med., 1920.
TARNAUCEANU. Journ. de Rad. et d'Electr., 1922.
VAN WAGENERN. Journ. Ind. Hyg., 1922.
VAQUEZ. Arch. des mal. du coeur, 1923.
VEIL u. REISERT. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1922
WEARN. N. Y. Accad. of Med., 1920.
WOODBURY. Journ. of Amer. Med. Ass., 1920.
ZONDEK. Krank. d. endocr. drüs., 1926.

III.

OSPEDALE MILITARE PRINCIPALE DEL CORPO D'ARMATA DI BARI
Direttore: Prof. ALFREDO BUCCIANTE.

L'indice diastasico del sangue e delle urine in un gruppo di epatopazienti

pel maggiore medico R. LOVAGLIO
già assistente Militare della Clinica Medica della R. Università di Napoli.

Il Wynhausen, che ha studiato il comportarsi della diastasi nel sangue umano nelle varie malattie, ha concluso che la quantità di tale fermento nel sangue è molto variabile. Loeper e Ficari asseriscono che la diastasi nel sangue aumenta se c'è lo zucchero nelle urine; Achard ed altri affermano che il potere amilolitico del siero di sangue è leggermente abbassato nel diabete, e l'abbassamento è presago di morte a breve distanza di tempo nelle cachessie. Il Lorenzini trovò che nel siero dei nefritici l'amilasi è aumentata. Mi permetterò di passare in breve rassegna lo stato dei vari fermenti nelle diverse malattie.

Lipasi. — L'Achard e Clère studiarono le modificazioni quantitative del fermento lipolitico del siero di sangue in diversi stati patologici e constatarono che la iperlipasi si trova negli obesi ben nutriti, anche nei diabetici. Il Lorenzini ha trovato che il potere lipolitico dei sieri dei nefritici è alquanto aumentato e più nella nefrite cronica che nella acuta.

Potere antitriptico. — Secondo Eduardo Müller il potere antitriptico del siero di sangue oscilla nei vari stati patologici acuti e cronici. La maggior parte delle malattie presentarono un indice normale (1 : 3 = 1 : 5). Quando vi è esagerata produzione di un fermento proteolitico l'organismo produce in quantità antitrepsina come accade nel cancro e nella polmonite lobare, anzi Ascoli ha trovato in quest'ultimo aumento fino alla crisi. Il potere antitriptico del siero aumenta nelle anemie gravi e nel morbo di Basedow, anzi esso servirebbe a distinguere i casi frustri. Il Lorenzini ha trovato aumentato il potere antitriptico del sangue nei nefritici.

Potere riduttore. — Il potere riduttore nel sangue cresce rapidamente nella digestione e diminuisce a misura che fornisce il nutrimento ai tessuti. Esso varia sotto l'influenza di molte cause: variabile distribuzione dei globuli del sangue, variazioni nella quantità del plasma, ecc.

Il Lorenzini nei nefritici ha trovato il potere riduttore del siero superiore a quello delle urine, potendosi ammettere come media essere il potere riduttore del siero 4,75 e quello delle urine 4,20.

Fermenti nelle urine.

Nel diabete l'enzima diastasico è sempre più o meno diminuito, anche nella nefrite specialmente nella forma cronica emorragica si ha notevole diminuzione, come pure nell'anemia perniciosa e nel morbo di Barlow. Le malattie del pancreas fanno aumentare l'eliminazione di questo fermento, nelle malattie febbrili specialmente nella febbre tifoide, si ha aumento più o meno notevole.

Il Loeper ed il Ficari constatarono che se il rene è sano essa oscilla parallelamente a quello sanguigno. Se il rene è alterato l'amilasi urinaria diminuisce. Vi è anche parallelismo fra acidità nelle urine e loro potere amilolitico, in modo che un'orina alcalina produce amilasi meno attiva, ciò spiega le enormi cifre riscontrate nella scarlattina, nella polmonite e nel reumatismo articolare acuto, specialmente in quest'ultimo in cui vi è abbondanza di acido urico, tanto che si è voluto farne un segno diagnostico. Negli altri stati patologici l'amilasi varia poco.

Lipasi urinaria. — Essa si nota in poca quantità nelle urine itteriche ed albuminose. Aumentando la lipasuria aumenta pure l'albuminuria, ma ciò non vale per l'inverso. È intensa nelle nefriti acute, meno nelle croniche atrofiche, assai nell'albuminuria con diabete. Non vi è alcun rapporto fra lipasi sanguigna ed orinaria, sicchè sembra che la lipasi urinaria venga dal rene, anzi l'aumento indica alterazione del parenchima renale. Il Lorenzini nelle sue ricerche constatò che la lipasi nelle varie malattie è inferiore alla norma specie nel tifo. Nelle varie forme di nefrite sia acute che croniche vi è diminuzione del potere stesso, specie nella cronica.

Fermenti proteolitici dell'urina. — A riguardo di detti fermenti il Lorenzini dai risultati ottenuti per la ricerca della pepsina ne deduce che nelle urine emesse nelle 24 ore la quantità di questa varia relativamente poco nelle varie malattie.

Nelle orine di fresca emissione le variazioni sono più forti, nelle urine contenenti i leucociti, poichè questi contengono un enzima che favorisce l'azione proteolitica, i valori sono più elevati e ciò perchè probabilmente disfacendosi nelle urine mettono in libertà il loro enzima. I valori più vasti si riferiscono ad individui affetti da nefrite cronica.

Potere riduttore. — Secondo Helier nella maggior parte delle malattie croniche il potere riduttore delle urine è aumentato. Nelle malattie consuntive

come la tubercolosi polmonare in cui prevalgono le disassimilazioni, le cellule mettono in libertà sostanze riduttrici che poi nel sangue vengono bruciate, ma non tutte sono bruciate, perchè il sangue non ha ossigeno sufficiente a ciò.

Nel reumatismo articolare acuto è aumentato, così perde nella isteria, nella insufficienza aortica e nella nefrite. In certe malattie acute, per esempio la polmonite, il potere riduttore delle urine è sempre inferiore al normale. Il potere riducente varia poi col grado della malattia e può servire come il termometro a caratterizzarne l'andamento.

Catalasi nelle urine. — Il Lorenzini constatò che essa esiste solamente in condizioni patologiche speciali. Egli ha avuto esiti positivi solo in alcuni casi di nefrite sia acuta che cronica e non riscontrò catalasi nella nefrite cronica nel momento in cui non vi è cilindruria.

***

Attualmente il problema dei fermenti è assorto in biochimica ad importanza eccezionale, perchè le reazioni chimiche del metabolismo, sono con grande prevalenza di natura enzimatica. In considerazione della importanza che hanno le malattie del fegato, che è una glandola così essenziale nel metabolismo chimico-organico, ho creduto necessario intraprendere lo studio delle diastasi nel sangue e nelle urine in un piccolo gruppo di epatopazienti.

Nessun viscere dell'organismo ha una funzione così complessa e multiforme come quella del fegato. Coll'aumentarsi delle ricerche nel fegato, si è dimostrato la presenza di un numero sempre più grande di fermenti, la cui azione in vitro serve a spiegare molti degli oscuri ed importanti processi biochimici, che normalmente avvengono in quest'organo così essenziale.

Le manifestazioni cliniche: ittero, alterazioni di forma e di volume, spesso simili in malattie di svariata e differente natura, rendono necessario integrare il reperto semiologico con le prove della funzionalità dell'organo in rapporto al sangue ed alle urine. I metodi proposti, ormai numerosi, presentano vantaggi, inconvenienti e talvolta causa di errore dovuti al fatto che alterazioni di altri organi, per esempio dell'intestino per assorbimento, e del rene per l'eliminazione possono modificare l'azione metabolica dell'organo.

Per studiare la diastasi epatica in varie condizioni sperimentali il Bang asportava rapidamente il fegato a conigli in lieve narcosi, per allontanare la milasi dal sangue, facendo immediatamente dopo circolare per i vasi sanguigni soluzione fisiologica, triturava quindi il fegato in poltiglia di cui prelevava due campioni: l'uno riscaldato all'ebollizione serviva di controllo, l'altro si poneva a digerire in termostato in presenza di toluolo.

Alla fine della digestione si determinava la quantità di glicogeno presente nei due campioni e dalla differenza si calcolava la quantità o l'attività di enzima amilolitico.

Essi videro che il fegato di conigli ben nutriti conteneva l'enzima diastasico in piccola quantità, mentre questo è presente in forte quantità in fegato di conigli digiunanti o asfittici.

Ecco il metodo che ho seguito per la ricerca della diastasi nel sangue e nelle urine.

Tecnica del dosaggio.

Il metodo del dosaggio della diastasi è uguale sia nel sangue che nelle urine ed occorrono:

1) 2-3 cc. di urine o di siero;

2) una soluzione acquosa di amido solubile all'uno per mille;

3) una soluzione acquosa di cloruro di sodio all'uno per cento;

4) una soluzione acquosa di jodio al 1/10 normale.

L'amido deve essere sciolto in acqua distillata a caldo, senza raggiungere l'ebollizione.

È bene che le due soluzioni di amido e di jodio siano preparati di recente, in ogni modo non devono usarsi non oltre cinque o sei giorni.

Per la reazione si dispone una serie di 12 provette nelle quali si verserà il liquido in esame in quantità progressivamente discendente. Nella maggior parte dei casi è più sufficiente di partire da cc. 0,6 e di discendere successivamente attraverso le seguenti quantità: 0.5-0.4-0.3-0.02-0.15-0.10-0.08-0.06-0.04-0.02 di cc.

A partire dalla settima provetta, per facilitare l'esatta misurazione di così esigui volumi di liquido, è consigliabile di diluire al decimo l'urina o il siero con acqua distillata e di procedere all'ulteriore misurazione colla suddetta diluizione.

Ultimata questa prima fase della reazione si eguaglieranno i volumi del liquido distribuito nel modo anzidetto ad un cc., e ciò mediante l'aggiunta di acqua distillata, quindi si verserà in ogni provetta 1 cc. della soluzione di cloruro di sodio, e per ultimo 2 cc. della soluzione di amido.

Si agitano le singole provette in modo da mescolare bene le varie soluzioni ivi contenute e quindi si portano in termostato a 38° per mezz'ora.

Trascorso detto periodo di tempo tutte le provette dovranno essere raffreddate in acqua corrente o meglio in recipiente contenente acqua e ghiaccio. Tale operazione ha lo scopo di arrestare la digestione dell'amido che si compie grazie alla diastasi, contemporaneamente nei due liquidi in esame: urina e sangue. L'ultima fase della reazione consisterà nell'aggiunta di una goccia di jodio al 1/10 normale in ogni recipiente e nella immediata lettura della reazione basata su principî colorimetrici. A secondo del grado dell'avvenuta digestione dell'amido compariranno nelle singole provette delle tinte, che per successive sfumature andranno dalla colorazione bianco gialliccia al rosso giallo, al rosso, al rosso violetto, al violetto ed in tale caso la lettura della reazione riesce facile.

Si deve dare una certa importanza alla interpretazione della tonalità della reazione, perchè essa può spesso portare ad errori di valutazione.

La tinta che ha valore per il calcolo della quantità di diastasi è la tinta violetta, mentre la tinta sulla quale l'attenzione deve fermarsi per evitare errori è quella che sta tra il rosso ed il violetto, cioè quella che nella scala dell'amilaidosi sta ad indicare la presenza di eritro e di amilodestrina. In tali casi io mi sono soffermato sulla tinta violetta.

Come si calcola la quantità di diastasi nel sangue e nelle urine.

Per il calcolo si tiene conto della quantità di liquido contenuto nella provetta che precede immediatamente quella che segna la reazione dell'amido cioè quella che precede la prima tinta violetta. Così ad esempio se nella serie delle provette, quella contenente cc. 0,15 di urina o di siero è contrassegnata dalla prima tinta violetta, il calcolo dovrà essere fatto in base alla quantità di liquido ottenuto nella provetta precedente, cioè a cc. 0,20 e la determinazione si effettuerà secondo la seguente formula:

0.20 cc. di urina: 2 cc. di soluzione di amido = 1 cc. di urine: X = soluzione di amido, da cui:

$$x \frac{2.01}{0,20} = 10 \text{ Unità Diastasiche (U. D.)}$$

*
* *

La diastasi nel sangue e nelle urine.

Nel sangue il tasso diastasico normale va da 4 a 7 U. D. e si mantiene costante in qualsiasi ora del giorno.

Non esiste una differenza sensibile fra la quantità di diastasi contenuta nel plasma e nel siero dello stesso soggetto.

Nelle orine il tasso diastasico normale va dal 6-7 al 33 U. D.

Per detta ricerca occorre che le urine non siano fermentate, se torbide bisognerà filtrarle.

Quando occorre determinare non solo i singoli valori diastasici di ognuno dei surriferiti mezzi, ma di studiarne anche i loro reciproci rapporti quantitativi è bene prelevare il sangue e le urine contemporaneamente, o alla stessa ora e di preferenza a digiuno, dal momento che tra gli autori non esiste pieno accordo circa l'influenza o meno del fattore alimentazione sulla presenza del fermento nelle urine.

Indice diastasico.

Il dottor Bettone dell'Ospedale Maggiore di Milano nel 1925 ha lavorato sulla funzionalità renale e per trovare una formula che potrebbe compendiare ed esprimere i vari criteri diagnostici in una sola cifra si espresse con un indice, che chiamò indice diastasico.

Così partendo da questo principio credette di poter esprimere il valore della funzionalità renale mediante la semplice espressione del rapporto diastasico uro-sanguigno, rappresentato nel seguente modo:

$\frac{X}{Y}$ = funzionalità renale, in cui X indica le unità diastasiche dei sangue e Y quello delle urine. Ma detto rapporto è insufficiente per valutare e compendiare tutti quei fattori già segnalati precedentemente. Così in considerazione che il deficit funzionale renale in base ai risultati avuti è direttamente proporzionale al numero delle unità diastasiche ne viene la necessità di dover correggere la manchevolezza del suaccennato rapporto con una costante, consistente come la maggior parte di essi di un valore medio approssimativo applicabile a tutti i casi.

Questo concetto, espresso con una formula, potrà essere rappresentato nel seguente modo:

$$\frac{X}{Y} \cdot \frac{1}{\sqrt{Y}} = \text{indice diastasico.}$$

*
* *

Ecco i risultati delle unità diastasiche e dell'indice diastasico del siero e delle urine di un piccolo gruppo di epatopazienti.

N.	Generalità	Diagnosi	Unità diastasiche		Indice diastasico risultante dalla formula proposta.
			nel sangue p. c.c.	nelle urine p. c.c.	
1	D'An. Domenico	Cirrosi epatica	3	5	$\frac{3}{5} \times \frac{1}{\sqrt{5}} = 0,27$
2	Cagn. Francesco	Carcinoma epatico	5	6	$\frac{5}{6} \times \frac{1}{\sqrt{6}} = 0,34$
3	Col. Antonio	Ittero infettivo	5	25	$\frac{5}{25} \times \frac{1}{\sqrt{25}} = 0,48$
4	Band. Giovanni	Cirrosi epatica	6	7	$\frac{6}{7} \times \frac{1}{\sqrt{7}} = 0,32$
5	Di Pi. Vincenza	Sifilide epatica	3.2	5	$\frac{3.2}{5} \times \frac{1}{\sqrt{5}} = 0,28$
6	Le. Generoso	Epatomegalia da malaria	5.3	6.3	$\frac{5.3}{6.3} \times \frac{1}{\sqrt{6.3}} = 0.37$
7	Ac. Savino	Epatomegalia (da morbo di Pick)	4.3	5	$\frac{4.3}{5} \times \frac{1}{\sqrt{5}} = 0,38$
8	Mod. Giuseppe	Carcinoma delle vie biliari	6.2	7	$\frac{6.2}{7} \times \frac{1}{\sqrt{7}} = 0,33$
9	Fu. Vincenzo	Epatomegalia da malaria	5	7.2	$\frac{5}{7.2} \times \frac{1}{\sqrt{7.2}} = 0,2$
10	Lib. Vincenzo	Cisti da echinococco del fegato	7	20	$\frac{7}{20} \times \frac{1}{\sqrt{20}} = 0.78$

Considerazioni.

Dette informazioni hanno subìto anche tutte le prove della funzionalità epatica specialmente per gli zuccheri.

Dallo specchio si rileva il tasso delle unità diastasiche del sangue e delle orine coll'indice diastasico.

Avendo presente che il tasso diastasico del sangue oscilla normalmente fra 1-7 U. D. e che quello delle orine da 6-7 a 33 U. D. e che i reni sani, indipendentemente da qualsiasi altra causa, esiste una certa relazione fra i valori minimi e massimi diastasici dei surriferiti mezzi, il valore dell'indice in questione non potrà che oscillare entro i due seguenti termini:

$$\frac{7}{33} \cdot \frac{1}{\sqrt{33}} = 0,04 \text{ (indice normale minimo).}$$

$$\frac{4}{7} \cdot \frac{1}{\sqrt{7}} = 0,25 \text{ (indice normale massimo).}$$

Rispetto alla funzionalità epatica al pari di quella renale ogni indice inferiore a 0,25 dovrà ritenersi normale, ogni indice invece superiore a 0,25 starà ad indicare un deficit della funzionalità in questione, la quale sarà tanto più cattiva quanto più sarà elevato l'indice stesso, cosicchè ad un indice oscillante fra 0,25 e 0,45 corrisponde una funzionalità mediocre e che ad un indice superiore a 0,45 corrisponde una funzionalità cattiva.

Dal punto di vista della tecnica di esame la prova dell'indice diastasico è oltremodo pratica. La sua esecuzione non richiede che poco tempo e per di più nessuna preparazione dietetica del soggetto, e nessuna speciale strumentazione. Occorre però eseguire le indagini con precisione ed esattezza, avvertendo di leggere subito dopo pochi minuti la diastasi, altrimenti l'amido viene idralizzato in glucosio sì da non dare la reazione azzurra caratteristica. Altro mezzo nella riuscita della reazione è aggiungere più di una goccia di soluzione decimo-normale di jodo qualora la reazione di detta diastasi sia debole e non tanto evidente. Le urine sono state esaminate appena emesse e filtrate. Dagli esami ottenuti si rileva in modo evidente che l'indice diastatico determinato nel modo noto ha risposto egregiamente allo scopo prefisso, vale a dire alla valutazione della funzionalità epatica. Infatti le prove praticate agli infermi per la funzionalità epatica per il metabolismo degli zuccheri è risultata positiva specie per il sangue: 1-2-3-4-5-7-8-10.

Paragonato ai valori delle altre prove di controllo risulta che esso ha risposto in modo affermativo.

Infatti i numeri 6 e 9 che presentano una semplice congestione epatica e nei quali la funzionalità epatica è stata normale, l'indice diastatico ha avuto lieve variazione, anzi in uno si è trovato addirittura normale. Negli altri infermi appare chiaro che vi è un deficit della funzionalità in questione e detta funzionalità è tanto più impegnata quanto più è nettamente positiva la prova funzionale del metabolismo degli zuccheri.

Circa la tinta sulla quale deve attirare l'attenzione per evitare errori d'interpretazione è quella che sta fra il rosso e il violetto, cioè quella che nella scala dell'amiloidosi sta ad indicare la presenza di eritro e di amilodestrina. Davanti a simili tinte di dubbia interpretazione, come consiglia il Bettoni, io mi sono soffermato sulla provetta che presenta in prevalenza la tinta violetta.

Qualche altra volta trovai giusto, dopo aver segnato le tinte riscontrate nelle singole provette al momento della reazione col iodio, di lasciare queste ultime a temperatura ambiente per qualche ora e di fare poi una seconda lettura delle varie tonalità di colorazione. Facendo così si riesce il più delle volte a fare scomparire le tinte intermedie e a rendere così più facile la lettura della reazione.

CONCLUSIONE.

Dagli esami eseguiti secondo l'indirizzo suaccennato mi è possibile addivenire alle seguenti conclusioni:

1) La diastasi nel sangue degli epatopazienti tende di poco ad aumentare, riuscendo alle volte a superare i valori normali massimi.

2) Nelle urine tende pure ad aumentare rispetto a quella che trovasi nel sangue.

3) L'indice diastasico si mantiene anch'esso in aumento, ma relativamente di poca entità.

4) La diastasi nel sangue è sempre di quantità inferiore a quella delle orine.

BIBLIOGRAFIA

Rondoni. *Biochimica clinica.*
Beauny. *Fisiologia umana.*
I. Bettoni. *Un nuovo indice per la misura della funzionalità renale.* L'Osp. Maggiore.
Lorenzini. *Sui fermenti nelle orine nei vari stati patologici.* Il Policlinico. Sez. med., 1925.
Carlo Erba. *I moderni metodi per la funzionalità epatica,* 1925.
Pugliese. *Fisiologia.*

Roma, 1928 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXV — Roma, 1° Maggio 1928 — Vol. XXXV-M (fasc. 5)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MILANO
Direttore: Prof. LUIGI ZOJA.

Gli effetti immediati della trasfusione sulla composizione del sangue circolante nelle anemie gravi.

Dott. ENRICO GREPPI e Dott. ARDUINO RATTI.

Gli studi intorno alla trasfusione di sangue, che in questi anni si sono fatti molto numerosi, si riferiscono sopratutto al valore terapeutico del tentativo ed alle osservazioni cliniche. In minor grado l'attenzione è stata rivolta ai fenomeni biochimici, alle variazioni quantitative e qualitative indotte dall'apporto del sangue estraneo nel ricambio materiale del soggetto ospite, per quanto non manchino contributi intorno al ricambio dell'azoto, dei corpi purinici, ed anche del pigmento sanguigno e derivati.

In genere queste ricerche d'ordine biologico hanno mirato a riconoscere gli effetti immediati e tardivi della trasfusione, e sopratutto hanno insistito nel tentativo di riconoscere l'attività funzionale e la permanenza dei globuli infusi nel sangue circolante dell'ospite (Ashby, Wildegans, ecc.).

Ancora meno numerose sono le indagini rivolte ai primi fenomeni di adattamento che devono verificarsi nel circolo dell'ospite per l'apporto della nuova massa di sangue.

Si direbbe che l'idea più ovvia che si offre alla mente del medico di fronte all'atto della trasfusione, sia quella di un arricchimento immediato del sangue ospite per la pura e semplice aggiunta di nuovo sangue. Nel caso, per esempio, di una trasfusione operata per riparare ai danni di una grave sottrazione di sangue (chirurgica o traumatica), si pensa senz'altro che il sangue introdotto venga a reintegrare la massa totale del sangue circolante, riducendo in pari modo la perdita contemporanea dei globuli e del plasma. Se si tratta di un impoverimento intrinseco del sangue nella sua parte essenziale, cioè di un'anemia da causa interna, allora ci si aspetta di ritrovare nel sangue dell'ospite, come effetto della trasfusione, un aumento immediato delle cifre relative dell'emoglobina e dei globuli, e si può pensare che questo aumento sia in proporzione diretta e semplice con la quantità e la ricchezza di pigmento del sangue introdotto.

Questo ragionamento ha come presupposto necessario la nessuna compartecipazione attiva dell'ospite alla nuova condizione di cose che si viene creando: l'ospite dovrebbe comportarsi come un sistema idraulico chiuso e inerte, rispetto al quale il nuovo sangue non farebbe che provocare un aumento assoluto di massa ed una mescolanza omogenea dei diversi componenti liquidi e figurati.

Però già a priori, in via puramente teorica, non è assurdo domandarsi se in realtà i fenomeni di adattamento si svolgono in un modo così puramente meccanico, o se piuttosto non possano intervenire fattori biologici più complessi. Basta pensare alla meravigliosa delicatezza dei congegni regolatori dell'equilibrio idrico, per sospettare con qualche ragione l'intervento attivo dell'organismo anche nel caso della infusione di sangue, come già è ammesso per l'apporto diretto o indiretto di qualunque altro liquido nel sistema circolatorio.

Tutti gli studi recenti sulla fisiopatologia del ricambio idrico hanno concordemente messo in luce la varietà e la molteplicità dei mutamenti che possono avvenire nella composizione totale e percentuale del sangue in rapporto con i tessuti, con le riserve di liquido e di globuli, e con gli atteggiamenti dei diversi settori del circolo. Il circolo sanguigno non è un sistema idraulico chiuso, nè il sangue è un liquido a composizione rigorosamente uniforme: l'organismo possiede riserve di liquido (sistema lacunare, fegato), non solo, ma anche di globuli, come hanno dimostrato recenti ricerche intorno alla fisiologia della milza.

Gli stimoli più svariati possono modificare la composizione del sangue, provocando fenomeni opposti di diluizione e di concentrazione del plasma, e così pure mutamenti numerici dei globuli rossi e bianchi: per esempio il nutrimento, l'apporto di ormoni, di elettroliti, l'ingestione di liquidi anche di una semplice tazza di latte (Kraus e Zondek, Hoffmann e Schüler, Hess, Greppi).

Non solo, ma frequenti sarebbero anche le variazioni spontanee riconosciute nell'uomo e negli animali all'infuori di qualunque stimolo: per es. dei

globuli rossi, dell'emoglobina, delle proteine, del plasma nel corso della giornata (Walterhöfer, Lasch e Billig). In via generale si riconosce come fattore fondamentale in tutti questi mutamenti uno stato di contrasto fra il sangue periferico ed il sangue profondo (Müller, Müller e Petersen), e come regolatori degli scambi reciproci sono da considerare sopratutto il fegato e la milza. Il fegato influisce sulle variazioni di liquido e di leucociti (Lamson, Wollheim, Pollitzer e Stoltz); la milza sui globuli rossi, di cui rappresenta un vero organo serbatoio (Barcroft-Binet-Pagniez et Coste-Viale).

L'apporto al circolo per via diretta (endovenosa) o indiretta di liquido, anche al di fuori dell'azione di sostanze estranee, come le proteine, ma consistente soltanto in soluzioni isotoniche o in acqua pura, rappresenta uno dei mezzi più noti e studiati per influire sul ricambio idrico: la poliuria ne è l'espressione clinica più evidente, e la quantità del liquido eliminato già di per sè sta a dimostrare che l'organismo risponde al nuovo stimolo con una reazione attiva complessa, superiore al rapporto puramente volumetrico con la quantità di liquido introdotto.

La trasfusione di sangue sembrerebbe più indifferente, sotto questo aspetto, in confronto di una soluzione salina semplice: senonchè un primo elemento che ha attirato la nostra attenzione, è stato il fatto di una netta *poliuria* osservata in alcuni malati di anemia successivamente alla trasfusione. Da questo primo rilievo empirico veniva già logico dedurre una notevole influenza della trasfusione sull'equilibrio idrico, anche a prescindere dalle altre modificazioni biologiche provocate.

Tutto questo ci ha spinto a compiere alcune indagini intese a studiare le *modificazioni immediate* che si manifestano nel circolo sanguigno per l'aggiunta di sangue.

Dobbiamo dire che nella letteratura si trova già qualche accenno ad osservazioni analoghe. Alcuni autori hanno notato per esempio che l'aumento dei globuli non corrisponde alla misura prevedibile, anzi talora è nullo affatto (Ashby, Hempel); oppure non v'è accordo fra l'aumento d'emoglobina e l'aumento di globuli (Stahl e Bachmann): le proteine a loro volta subirebbero molto spesso variazioni in meno, interpretate come espressione di un afflusso d'acqua nel sangue.

I fenomeni osservati offrono però una notevole variabilità, non solo nella misura ma anche nel senso delle variazioni: ne derivano giudizi discordanti. Mentre Stahl e Bachmann trovano sempre un aumento di emoglobina e di globuli, che già si manifesta dopo cinque minuti e poi si accentua progressivamente dopo due-tre ore, così da far pensare ad un afflusso di nuovi elementi dalle riserve dell'organismo ospite; lo Hempel invece non riesce a dimostrare con nessun dato obbiettivo la presenza del sangue trasfuso, anche prima della sua distruzione biochimica. Ashby a sua volta ammette la doppia possibilità di una concentrazione e di una diluizione del sangue, e ne attribuisce il meccanismo alla differenza fisico-chimica fra il nuovo sangue e quello ospite, specie nel caso degli anemici.

L'autore americano si è valso però di mezzi obbiettivi un po' scarsi, limitandosi alle ricerche sul numero dei globuli e sul riconoscimento particolare delle emazie iniettate, in base alla loro agglutinabilità. In ogni modo bisogna riconoscergli il merito di avere intravisto per il primo i rapporti complessi, e in un certo senso un po' capricciosi, fra il ricambio idrico e la trasfusione del sangue.

Per questi studi gli autori si sono fondati sulla determinazione: 1) dell'emoglobina; 2) del numero dei globuli rossi; 3) dell'indice refrattometrico. Il più spesso si riferiscono al sangue periferico, preso con la solita tecnica ad intervalli di tempo diversi.

Di ciascuno di tali elementi consideriamo il valore rispetto allo scopo speciale della ricerca.

L'indice refrattometrico è senza dubbio il più esatto quanto alla tecnica. È vero che il calcolo ponderale della concentrazione delle proteine, secondo il criterio fondamentale del Reiss, è soltanto approssimativo in confronto con le determinazioni chimiche dirette (Kieldahl); ma in studi di questo genere, in cui tutto l'interesse sta nella serie delle variazioni relative fra l'uno e l'altro momento, l'obiezione non ha valore. Assai più importante invece è la critica che alcuni autori muovono alla interpretazione corrente sul significato delle variazioni dell'indice refrattometrico.

Si suole ammettere che le proteine del plasma si mantengano in una quantità fissa e costante; la loro variazione relativa sarebbe perciò da attribuirsi unicamente agli spostamenti di acqua tra il plasma ed i tessuti. Di qui l'importanza della ricerca nello studio del ricambio idrico.

Però le indagini più recenti (Lamson, Nonnenbruch) fanno pensare che anche in questo campo i fenomeni non si svolgano secondo una linea unica così semplice: si dovrebbero ammettere in molte circostanze variazioni reali della quantità delle proteine nell'uno o nell'altro senso (afflusso di albumina dai tessuti, o viceversa), e forse anche variazioni qualitative intrinseche nel rapporto fra albumine e globuline (Heyder).

Che l'indice refrattometrico possa variare per scambi reali delle proteine, oltrechè per variazioni del liquido, è cosa facile ad ammettersi negli stati infiammatori, nelle malattie di organi, nei fenomeni di shoc, nei processi immunitari. Ciò non vuol dire che nelle circostanze nelle quali si provoca in via più o meno diretta un perturbamento quantitativo nel ricambio idrico, nel senso di un'aggiunta e di una sottrazione reale di liquido, non si abbia a verificare per questo solo motivo una variazione del tasso proteico del plasma sanguigno. È un fatto che si dimostra facilmente quando si studiano le modificazioni dell'indice refrattometrico per il semplice effetto della ingestione di liquidi, delle fleboclisi, delle poliurie provocate, delle sudorazioni profuse; e purchè ci si limiti a considerare il senso delle variazioni (in più o in meno), senza attribuire ad esse un esatto valore di misura. Nel caso nostro, se avvengono mutamenti di una certa entità nel tasso proteico in rapporto immediato e diretto con la trasfusione, non si può negare a priori che essi

stiano ad esprimere spostamenti reali di liquido fra il sangue ed i tessuti, tanto più se altri dati confortano alla medesima interpretazione.

Sulla determinazione della ricchezza emoglobinica del sangue, col metodo e con l'apparecchio — per esempio — del Sahli, non è il caso di spendere molte parole: si sa benissimo che ha un valore approssimativo, tuttavia sufficiente per una serie di dati tra loro comparabili, tanto più poi quando la ricerca venga eseguita in condizioni rigorosamente costanti di istrumentario e di osservazione. Nel caso particolare della trasfusione, è logico attendersi che l'arricchimento di emoglobina portato dalla notevole quantità di sangue normale ad un individuo malato — per esempio — di anemia grave, sia ben apprezzabile coi comuni metodi di emometria.

Finalmente per ciò che riguarda il conteggio dei globuli rossi, si tratta di un criterio di indagine che, al di fuori della sua prima giustificazione clinica, non può non sollevare riserve nel campo degli studi, quando venga applicato a ricerche più esatte di ordine fisio-patologico. Si capisce come negli studi sul ricambio idrico, le variazioni numeriche dei globuli rossi siano apparse fin dal principio un mezzo diretto e semplice per riconoscere eventuali mutamenti fra la parte corpuscolata e la parte liquida. Il valore reale di queste differenze è però nettamente limitato dal margine di errore del metodo, tutt'altro che trascurabile.

Non è senza perplessità che in lavori anche molto recenti si vedono riportate ricerche sistematiche intorno alla composizione relativa del sangue sull'unica base del numero dei globuli rossi, le cui variazioni vengono senz'altro prese come indice dei fenomeni di diluizione e di concentrazione. L'errore tecnico è veramente molto notevole, anche per chi segua tutte le cautele; e se si pensa che molte modificazioni importanti nella composizione del sangue possono essere contenute in limiti quantitativi così modesti da non spostare il numero dei globuli se non in una misura ancora troppo vicina al margine d'errore, si deve concludere che il conteggio dei globuli rossi è un criterio del tutto insufficente per lo scopo particolare dello studio del ricambio idrico. Non solo, ma è ancora da notare un altro fattore capace di influire sul numero dei globuli: la variabilità spontanea delle cifre che si ottengono dall'esame di goccie successive di sangue prese dalla puntura di un vasellino periferico, per un meccanismo dipendente in parte da fattori esterni ma in parte anche da reali modificazioni nella composizione del sangue in loco (Lasch e Billing, Walterhöfer).

I vari motivi che infirmano il valore dei mutamenti numerici dei globuli rossi, fanno desiderare un metodo capace di rivelare le variazioni della massa corpuscolata in modo più diretto ed esatto. Risponde molto meglio allo scopo la *determinazione del volume relativo di globuli* contenuti nell'unità di volume del sangue, come si può fare non tanto con l'ematocrito, che è ancora soggetto a causa di errore notevole, quanto invece colla presa di un campione di sangue dalla vena, centrifugato in provetta graduata. È la tecnica che sta a base delle ricerche sulla massa del sangue, secondo i metodi moderni.

Nelle nostre ricerche intorno alla trasfusione, noi abbiamo creduto di dover dare senz'altro la preferenza a questo modo di indagine, approfittando della nostra esperienza e della tecnica già provata nelle precedenti ricerche. Con questo metodo si apprezza certamente in misura più fina il comportamento relativo della massa dei globuli nell'unità di volume del sangue circolante. Una volta dimostrate queste variazioni nella loro entità reale, resta a interpretarne il significato.

Qui pure, come già per le proteine, si tratta di fenomeni che non possono restringersi ad un concetto unico e semplice, come sarebbe quello di una variazione in più o in meno del liquido del sangue e di un corrispondente spostamento del rapporto con la parte solida: la distribuzione dei globuli nel circolo in verità non è omogenea nè costante, come già la vecchia fisiologia aveva in parte adombrato e come buon numero di contributi recenti ha messo in luce (Greppi, Schieck). Non solo esistono differenze fra il circolo periferico e quello profondo, più o meno accentuate dagli stimoli fisiologici, ma si è ormai riconosciuta la importanza delle riserve di globuli che dagli organi, sopratutto dalla milza, possono venire immessi in circolo in misura diversa a seconda delle influenze. Potremmo ripetere quanto già abbiamo accennato a proposito del tasso proteico, e cioè nel caso particolare della trasfusione vengono escluse senz'altro tutte le cause modificatrici di ordine spontaneo e più o meno complesse: se si riconoscono mutamenti, in qualunque senso e grado, nella proporzione dei globuli, essi sono da riferire direttamente all'apporto del nuovo sangue ed alla reazione immediata dell'organismo.

In conclusione noi riteniamo che sulla scorta dei tre mezzi di indagine indicati: emoglobina, massa globulare, proteine, sia possibile riconoscere con sufficente sensibilità i fenomeni di adattamento immediato che si manifestano nel sangue circolante in rapporto con la trasfusione.

Le nostre indagini si limitano allo studio di casi di anemia di diversa gravità e natura, e le osservazioni relative rimangono perciò circoscritte a questo campo particolare. I soggetti da noi studiati erano per lo più malati di forme morbose a decorso subacuto o cronico: anemie in genere piuttosto gravi, il più delle volte espressione di quadri complessi di emopatia. La trasfusione è stata sempre ispirata ad un concetto rigorosamente terapeutico, tuttavia ha permesso di raccogliere un certo numero di osservazioni di ordine biologico oltre che clinico, che verranno riferite a parte.

Premettiamo fin d'ora che l'esito terapeutico ed i fenomeni biochimici conseguenti alla trasfusione come risultato ultimo e concreto, non interessano direttamente il nostro tema. Noi qui prendiamo in considerazione esclusivamente i mutamenti immediati nella composizione del sangue, i quali si dimostrano del tutto indipendenti dagli esiti successivi e interessano in sè e per sè per il valore che possono assumere come episodio particolare nel quadro dell'equilibrio idrico.

In via generale l'intervento si è svolto secondo questi criteri: trasfusione di sangue reso incoagulabile per aggiunta di citrato di sodio al 10 %

nella proporzione fissa di 10 cm. cubi (apparecchio del dott. Rossi): quantità media di sangue intorno ai 300 cmc., compresa una piccola quantità (cmc. 5-6) di soluzione isotonica di cloruro di sodio, introdotta in precedenza nell'apparecchio insieme con la soluzione anticoagulante. Datore normale quanto a crasi sanguigna, naturalmente compatibile secondo la prova dei gruppi agglutinanti. Aspirazione rapida del sangue: la trasfusione nell'ospite non richiede in genere più di 10 minuti, durante i quali il sangue è mantenuto a temperatura costante mediante la camera ad acqua calda.

Per gli scopi particolari della esperienza abbiamo preso in tutti i casi un campione di sangue del paziente immediatamente prima della trasfusione, ed un altro dopo 3-4 minuti dalla fine dell'intervento. Su entrambi i campioni abbiamo cercato:

1) Il tasso di emoglobina con l'apparecchio del Sahli, lasciando il medesimo intervallo di tempo fra la presa del campione e la lettura per evitare l'oscuramento successivo della tinta: è un errore cui spesso non si fa attenzione.

2) Il volume relativo dei globuli e del plasma nell'unità di volume di sangue, con la tecnica già esposta nei nostri contributi precedenti sulla ricerca della massa del sangue: cioè la centrifugazione rapida e prolungata di almeno 8 cmc. di sangue in provetta graduata. Come anticoagulante una soluzione di ossalato di potassio al 30 %, nella quantità di cmc. 0.25 (confronta Osgood).

3) Il tasso proteico del siero ottenuto per coagulazione spontanea da un piccolo campione di sangue raccolto a sè. Determinazione con il refrattometro ad immersione di Pulfrich, e calcolo delle proteine secondo le tabelle di Reiss. Oltre alle ricerche fondamentali, eguali per tutti i casi, abbiamo quasi sempre ripetuto le ricerche sopra un nuovo campione di sangue a distanza di 48 ore dalla trasfusione. Inoltre abbiamo controllato la ricchezza in emoglobina del datore e la concentrazione delle proteine nella miscela da infondere (sangue + ossalato di potassio + soluzione fisiologica).

Riferiamo uno dei primi casi studiati secondo i criteri sopra esposti.

	Volume dei globuli in c°. 100 di sangue cmc.	Variazione dei globuli	Hb	Proteine del siero gr. %	Variazione delle proteine	
15 gennaio 1927	15.6	—	24	7.1	—	Gl. rossi 2 mil. Val. glob. 0.6.
Trasfusione di cc. 250 di sangue a 96 di Hb.						
Dopo 5'	15.2	— 0,4	25	6.7	— 0,4	—
17 gennaio 1927	13.2	— 2,4	25	6.6	— 0,5	—

P. A. Kg. 60. Anemia secondaria a tipo ipocromico (scirro dello stomaco, non ulcerato)

Ecco subito un esempio davvero singolare dei fenomeni che avvengono nel sangue dell'ospite e che, visti di primo aspetto, offrono un certo che di paradossale. Dov'è il sangue iniettato?

Subito dopo la trasfusione troviamo: 1) diminuzione discreta della massa dei globuli; 2) forte diminuzione delle proteine del siero.

Tutto il contrario dunque di quello che ci si poteva logicamente aspettare. Il valore della emoglobina è rimasto pressochè immutato: ciò non sorprende non ostante il venir meno della massa globulare, perchè basta pensare alla presenza di una aliquota anche piccola di globuli del datore — ortocromici — nel miscuglio di elementi risultanti dalla trasfusione in un soggetto a globuli spiccatamente ipocromici (valore globulare 0.60).

Non v'era ragione alcuna per sospettare errori di tecnica al di là dei limiti comuni: ad ogni modo la conferma della verità dell'osservazione ci è stata data da una successiva trasfusione fatta allo stesso paziente a distanza di pochi giorni, con questi dati:

prima: Hb. 22: Massa di globuli 14,4 %: Proteine 7,2 %;

trasfusione di 350 cmc. di sangue a 100 % di Hb;

subito dopo: Hb 25; massa globulare 11,6 %; proteine 6,9 %.

Ritroviamo dunque nel secondo esempio le variazioni nel medesimo senso che nel primo, se non nella medesima misura. Non c'è da meravigliarsi se i dati non corrispondono fra loro quantitativamente in ogni caso: in questa seconda prova per esempio la diminuzione dei globuli è assai più accentuata che la prima volta. Così pure tra il variare delle proteine e quello della massa globulare non si può sempre riconoscere una correlazione proporzionata; ma è pur vero che si tratta di grandezze differenti, soggette a fattori in parti eguali ma in parte diversi. Fra l'una e l'altra esperienza il grado della reazione può anche variare a seconda delle circostanze, influendo più sull'uno o sull'altro dei dati. Ciò che importa è il senso delle variazioni, e questo si è ripetuto identico in entrambi i casi. Anche nel secondo troviamo un tasso emoglobinico di poco aumentato, facilmente giustificabile per l'apporto di globuli bene pigmentati che può influire in senso positivo non ostante la riduzione della massa percentuale degli eritrociti. Quest'ultimo fatto si ripete qui in misura rilevante, e così pure la diminuzione delle proteine.

È come dire, in altri termini, che è avvenuta una diluizione del sangue per aumento relativo ed assoluto di acqua, tale da mascherare completamente l'aggiunta della nuova massa globulare iniettata: la massa di globuli è addirittura ridotta al di sotto della proporzione primitiva.

Può darsi che questo fenomeno dipenda almeno in parte da altri fattori oltre l'afflusso di liquido: fin d'ora possiamo pensare ad un'eventuale ritenzione di globuli nell'interno degli organi, sopratutto nel sistema sanguigno della milza, secondo un concetto che bene si concilia con le vedute più recenti sul meccanismo di regolazione della massa del sangue circolante. È difficile

però ammettere un atto di ritenzione tale, che sia capace di sottrarre al circolo l'intera massa dei globuli infusi ed un'aliquota ancora di quelli dell'ospite, tutto questo senza il minimo segno obbiettivo da parte dei visceri. In ogni modo la diluizione del plasma per aggiunta di nuovo liquido è dimostrata direttamente dalla caduta del tasso proteico: un abbassamento così notevole e brusco non può essere spiegato che con l'afflusso di un liquido privo o povero di proteine.

Diciamo subito che il sangue infuso non può avere un'influenza diretta in questo senso: anche tenuto conto della modica diluizione che subisce il sangue del datore per l'aggiunta del liquido anticoagulante, il tasso proteico della miscela infusa si può calcolare ridotto di circa 0.5 % ed in ogni modo non al di sotto di 7 %, per datori normali quanto a crasi sanguigna e stato di nutrizione (1).

Il sangue introdotto è perciò almeno eguale a quello dell'ospite nel tasso proteico, e sovente anzi lo supera quando è il caso di pazienti con gravi anemie. Non può essere dunque che una vera diluizione, quella che avviene nel circolo dell'ospite.

Per avere un'idea della misura di questo fenomeno, mettiamo in rapporto le variazioni trovate con il volume di sangue dell'ospite: per l'ultimo elemento non possiamo valerci in questo caso che di dati ipotetici, però molto probabili. Non conosciamo cioè per misura diretta la massa di sangue del paziente, ma possiamo derivarla con buona approssimazione dagli studi recenti sull'argomento.

Il volume medio del sangue, come risulta da ricerche nostre e altrui, corrisponde circa al 7 % del peso corporeo. Nelle anemie secondarie gravi si trovano valori superiori (Greppi, Hartwich) per aumento reale del plasma: in genere intorno a 8 1/2-9 %. Ammettiamo nel nostro caso, paragonabile come tipo di anemia a quelli compresi nel lavoro del Greppi (tabella 2) una proporzione del 9 %. Per un peso di Kg. 60, e con un volume relativo di globuli del 15,6 % al momento della prima trasfusione, possiamo calcolare:

Sangue totale ccm. 5400 di cui: globuli 15,6 % = ccm. 840; plasma 84,4 % = ccm. 4560.

Abbiamo introdotto ccm. 250 di sangue con 96 % di emoglobina, pari a circa globuli ccm. 115 + plasma ccm. 135. Supponiamo la semplice aggiunta dell'uno all'altro sangue: otterremo in tutto:

Sangue totale ccm. 5650 di cui: globuli ccm. 955 = 16,9 %; plasma ccm. 4695 = 83,1 %.

(1) Riduzioni notevoli nella concentrazione proteica noi abbiamo osservato in soggetti sani, come effetto di un precedente salasso praticato da poco tempo a scopo di trasfusione: per esempio da 7,4 % a 5,45 % fra l'una e l'altra presa di sangue a distanza di una settimana; da 7,15 % a 6,20 % in un altro caso, con intervallo di 10 giorni. Per quanto le nostre ricerche su questo punto siano limitate, noi abbiamo l'impressione che i salassi ripetuti a breve distanza in uno stesso oggetto, non riescano sempre del tutto indifferenti come si suole pensare. Per esempio qualche accenno di tachicardia, qualche aritmia non sono rare ad osservarsi. Fatti più gravi non sogliono avvenire.

In realtà invece la percentuale dei globuli è discesa da 15,6 a 15,2 %. Se per ipotesi in luogo del sangue noi supponessimo di avere iniettato un egual volume di soluzione fisiologica (ccm. 250), il volume dei globuli sarebbe disceso da 15,6 % a 15,4 %.

Se ripetiamo lo stesso ragionamento con l'altra grandezza variabile — le proteine — troviamo che l'avvenuta diminuzione di esse da 7,1 % a 6,7 % corrisponde per l'appunto all'effetto che avrebbe prodotto un volume di acqua pari a quello del sangue infuso:

Proteine % gr. 7,1; Proteine totali gr. 323 (per plasma ccm. 4560).

L'aggiunta di ccm. 250 di acqua (plasma ccm. 4810) avrebbe ridotto le proteine a gr. 6,7 %.

Con entrambi i dati si arriva dunque alla stessa conclusione: l'effetto immediato della trasfusione, nonostante l'aggiunta di un sangue a tasso proteico almeno eguale e notevolmente più ricco di massa globulare, corrisponde assai da vicino — per ciò che riguarda le modificazioni volumetriche — agli effetti che avrebbe prodotto una fleboclisi di egual volume (1).

Per la seconda esperienza abbiamo già notato una riduzione molto più sensibile dei globuli, sempre però nello stesso senso; ripetendo il ragionamento se ne ha una deduzione analoga, se pure il variare dei due valori — proteine e globuli — non è equivalente. Teniamo presente che questi calcoli devono essere ancora lontani dalle proporzioni reali del fatto. Noi abbiamo iniettato effettivamente 250 ccm. di sangue, di cui facevano parte almeno 110 ccm. di globuli: se pensiamo che la riduzione relativa dei globuli con la nuova miscela sia tutta da attribuirsi alla diluizione del sangue, dovremo ammettere come necessaria l'entrata in circolo di una massa d'acqua assai maggiore, tale da poter annullare la presenza dei nuovi globuli e ridurre perfino il livello dei vecchi. Con i dati di calcolo della prima esperienza possiamo fissare approssimativamente il volume liquido necessario a circa 600 ccm. Ragionando analogamente sulle proteine, troviamo che la loro riduzione richiederebbe l'aggiunta di circa 400 ccm. di liquido.

Questa differenza tra le variazioni delle proteine e dei globuli non ci meraviglia. Il fatto più singolare resta sempre quello della diminuzione relativa della massa dei globuli, che ha luogo nell'atto stesso dell'aggiunta di nuove emazie: per le proteine invece l'aggiunta con il nuovo plasma è quasi trascurabile, e però occorre minore afflusso di acqua per ridurne il valore relativo, in confronto di quanto è necessario per i globuli.

L'afflusso di liquido che si deve ammettere secondo questo ragionamento è realmente molto notevole, e ci si domanda se non intervenga qualche altro fattore fisiologico capace di agire sui globuli nello stesso senso, accanto al fenomeno della diluizione. Abbiamo già accennato ad un probabile mecca-

(1) Qui non teniamo conto, per semplicità, degli effetti immediati in *più* che anche la fleboclisi può produrre (v. dopo). Qui supponiamo la fleboclisi operata in un sistema chiuso.

nismo, la ritenzione parziale dei globuli nel sistema vascolare dei visceri, in primo luogo nella milza; si può spiegare così il fatto che una porzione della massa globulare iniettata venga immediatamente sottratta al sangue circolante, d'altra parte dobbiamo pur sempre riconoscere un grado notevole di diluizione che agisce sui globuli e sulle proteine.

Determinato in tal modo il carattere tutt'affatto spiccato delle modificazioni immediate della trasfusione, per un complesso di fattori che dimostrano l'intimo e pronto concorso dell'ospite, noi abbiamo studiato altri casi per vedere se questi fenomeni si ripetono, e qual ne può essere il rapporto con i diversi momenti: natura della malattia, condizioni del soggetto ospite, quantità del sangue iniettato e durata della trasfusione, affinità biologica tra l'uno e l'altro sangue (potere agglutinante).

Abbiamo fatto attenzione a tutti questi fattori, ma possiamo dire che nessuno di essi mostra un rapporto diretto e proporzionato con i fenomeni che avvengono nel circolo sanguigno: a priori sembrerebbe di dovere assegnare un notevole valore alla quantità del sangue iniettato, ma vedremo che anche questa grandezza di per sè non può giustificare i diversi effetti.

Un elemento più degno di considerazione è l'uso della soluzione anticoagulante. Non è nostro scopo discutere il quesito ancora combattuto della convenienza di usare gli anticoagulanti nella tecnica della trasfusione: davanti ai fenomeni che sono oggetto del nostro studio, ci interessa soltanto considerare se il citrato di sodio aggiunto al sangue possa di per sè in qualche modo influire sulla reazione dell'organismo.

Anticipando a questo riguardo il risultato delle successive esperienze, troviamo che in tutte le trasfusioni la quantità di citrato usato è stata costante (9-10 ccm., cioè un grammo di sale), per quanto variasse la quantità di sangue da 200 a 400 ccm. Ferma restando la quantità di citrato, e con essa la quantità di soluzione fisiologica insieme mescolata, si sono verificate variazioni assai diverse per grado, e perfino opposte di senso, per ciò che riguarda i globuli rossi, mentre la variazione delle proteine ci permette quasi sempre di riconoscere un certo grado di diluizione: un effetto diretto del citrato sui globuli, nel senso per esempio di un raggrinzamento, è per ciò da escludere.

Non possiamo invece respingere del tutto l'ipotesi di una influenza sulla diluizione: la miscela salina potrebbe cioè contribuire al richiamo di acqua nel circolo secondo le proprietà di una soluzione ipertonica a potere endosmotico. Senonchè la concentrazione ionica del sangue introdotto non può influire in modo molto manifesto su quello del sangue ospite, e non ci sembra possibile ammettere che si costituisca uno stato reale di ipertonia. È vero che non è affatto necessario ricondurre sempre al concetto chimico-fisico della ipertonia l'azione dei mezzi capaci di richiamare acqua nel sangue: vedremo per esempio come anche l'infusione di soluzione isotonica produce delle modificazioni del tutto simili a quelle del sangue citratato.

Un altro argomento contro l'azione del citrato sta nella variabilità quantitativa dell'effetto anche nello stesso soggetto, nonostante la proporzione fissa del sale, come si vede nei nostri casi.

Ma la prova di maggior valore ci sembra di trovare nella letteratura. Fra i risultati sperimentali, spesso diversi e contradditori, il fenomeno della diluizione è stato già nettamente riconosciuto, per esempio da Stahl e Banchmann: orbene questi Autori hanno sempre fatto uso di sangue puro, con esclusione degli anticoagulanti.

Si può concludere che il fenomeno diluizione non dipende dalla presenza del citrato.

Esaminiamo ora nell'insieme i risultati delle successive esperienze — in tutto una quindicina — cogli stessi criteri adottati finora:

1) L'abbassamento della concentrazione delle proteine, che or ora abbiamo accettato come prova rivelatrice di una effettiva diluizione del plasma, si è ripetuto nella grande maggioranza dei casi, però in misura molto variabile: in sei casi si è verificata una diminuzione notevole, da 0.30 a 0.50, ed in essi anche le altre grandezze hanno variato nel medesimo senso, come nell'esempio già discusso.

Abbassamenti più lievi si sono verificati in altri casi: in questi dovremmo ammettere una diluizione del plasma più modesta, ed in realtà anche gli altri dati presentano mutamenti altrettanto limitati o addirittura contrari di senso. La diminuzione è mancata del tutto in tre casi, anzi in uno di essi si è verificato un piccolo aumento (+ 0.19).

2) Comportamento della massa globulare.

La variazione non è costante nè univoca: in quattro casi si è ripetuto il fenomeno della netta diminuzione come nell'esempio già addotto, negli altri invece si è verificato un aumento. Resta però a dimostrare se questo aumento corrisponde quantitativamente alla aggiunta del nuovo sangue, o se invece non si mantiene al di sotto: in questo caso si dovrebbero di nuovo invocare le stesse cause di perturbamento, solo in misura più modesta.

Facendo i calcoli secondo i criteri già adoperati, troviamo in realtà che alcune volte l'aumento dei globuli è ancora insufficiente; altre volte invece si presenta in misura tale da corrispondere con buona approssimazione alla quantità del sangue introdotto. Finalmente si passa ad alcuni casi in cui l'aumento è molto notevole, tanto da far pensare già a prima vista ad un fenomeno inverso, cioè ad una concentrazione.

3) Comportamento dell'emoglobina.

Il più spesso si trova aumento: sovente però il tasso rimane allo stesso livello, in un solo caso si è verificata addirittura una diminuzione. Prendendo subito in esame il rapporto tra emoglobina e massa dei globuli, le notevoli disparità che risultano non ci sembrano difficili a spiegare. Premesso che il

metodo di emometria non ha la sensibilità e l'esattezza sufficienti per seguire da vicino le piccole variazioni reali, dobbiamo sempre considerare la diversa condizione dei globuli del datore e di quelli del sangue ospite *per ciò che riguarda la loro ricchezza in pigmento.*

È evidente che se le due specie di globuli hanno lo stesso valore globulare, la quantità di emoglobina della miscela che ne risulta sarà in funzione della massa dei globuli: il valore globulare resta immutato. Se invece mettiamo a contatto globuli ortocromici (datore) con globuli spiccatamente ipocromici, si capisce che la quantità di emoglobina del miscuglio sarà in proporzione superiore a quella corrispondente alla differenza della massa dei globuli fra prima e dopo l'aggiunta del sangue.

Avverrà l'inverso nel caso di aggiunta di globuli normali a globuli fortemente ipercromici.

La prima eventualità si può ritenere praticamente realizzata nei casi nei quali il valore globulare è intorno ad uno, o poco sopra o poco sotto, come si è verificato in alcune emopatie perniciosiformi (casi 4-5-8-12-13). Qui la variazione dell'emoglobina è stata nulla od ha corrisposto con buona approssimazione a quella della massa globulare. La mancata modificazione può mettersi in conto del metodo di ricerca non molto sensibile, e bisogna ricordare che si tratta sempre di trasfusioni di quantità modesta.

La seconda eventualità (datore normale con paziente ipocromico) ci si è offerta in parecchi casi oltre al primo già discusso (1-2-6-9-10); e qui appunto noi troviamo che la quantità di emoglobina offre i più spiccati aumenti, tanto da compensare ancora con vantaggio la perdita della massa globulare (1-6), o almeno da restare immutata nonostante la diminuzione dei globuli.

In un solo caso (3) si è verificata anche la diminuzione della emoglobina, ed anche gli altri dati rivelano un tale spostamento, da lasciar pensare con buon diritto che la diluizione abbia annullato il vantaggio dei globuli ortocromici aggiunti. Del resto il grado di ipocromia della paziente, dopo due trasfusioni che ne avevano già migliorato lo stato del sangue, al momento del terzo intervento si era già fatto modesto (da 0.4 a 0.8), e si capisce anche per questo il minor effetto prodotto sul tasso emoglobinico.

La terza eventualità ben di rado può avere una influenza notevole, perchè il valore globulare raggiunge difficilmente limiti così alti da poter influire in modo marcato. Un esempio è rappresentato nel caso 7°, con valore globulare 1,4, in cui l'aumento di emoglobina è proporzionatamente inferiore a quello della massa globulare.

Dalla riunione dei tre elementi: proteine, massa globulare, emoglobina, risultano combinazioni diverse, corrispondenti a differenze di grado e perfino di senso dei fenomeni. La grande maggioranza di questi dati è al di fuori dei limiti di errore tecnici.

Esponiamo in ordine queste diverse combinazioni, interpretandole con i criteri già in parte annunciati.

1ª *Combinazione.*

TABELLA 1.

			Trasfusione cc.	Volume dei globuli in cc. 100 di sangue	H b	Proteine del siero gr. %	
1	P. A.	prima	250	15.6	24	7.1	Gl. rossi 2 m.
		subito dopo		15.2	25	6.7	Val. glob. 0,6
2	P. A. (2ª Trfs.)	prima	350	14.4	22	7.2	—
		subito dopo		11.6	25	6.9	—
3	P. (3ª Trfs.)	prima	370	31.1	54	8.2	—
		subito dopo		25 5	48	7.6	—
4	S.	prima	100	18.6	42	—	—
		subito dopo		12.9	42	—	—
5	G. G	prima	400	11.9	26	7.3	—
		subito dopo		10.5	26	6.0	—
6	S. L.	prima	250	31.3	50	7.9	—
		subito dopo		31.0	58	7.7	—

Non c'è bisogno di ripetere quanto già abbiamo ampiamente discusso a proposito del caso preso a modello. In tutti appare il fenomeno a prima vista paradossale della diminuzione della massa di globuli appena compiuta la trasfusione. L'emoglobina varia in confronto dei globuli secondo i modi testè indicati. La diminuzione di proteine è notevole in tutti, eccezionale nel caso 5°.

L'interpretazione resta quella già proposta per il caso 1°: dobbiamo ammettere un fatto immediato di diluizione del plasma, ma riteniamo che la perdita relativa dei globuli sia in parte da attribuirsi ad un atto di ritenzione.

Questo concetto, già derivante dal semplice esame dei dati e sopratutto dal ridursi della massa globulare, ha trovato un appoggio nei calcoli da noi fatti a proposito del 1° caso. Siamo ora in grado di dare una nuova conferma, fondata questa volta sopra elementi diretti. Nel caso 6° abbiamo potuto determinare il volume totale di sangue con il metodo del Rosso Congo, secondo la tecnica da noi altrove descritta, pochi giorni prima della trasfusione.

Kg. 58: globuli 31,3 % = ccm. 1280; plasma 68,7 % = ccm. 2800; sangue totale ccm. 4080 = 7 %.

Trasfusione di ccm. 250 (Hb 95) pari a: globuli 43 % = 110; plasma 57 % = 140.

Per il puro effetto della trasfusione, la massa dei globuli doveva elevarsi da 1280 ccm. a 1390, e cioè da 31.3 % a 32,1 %: invece si è avuta una piccola riduzione, da 31,3 a 31 %.

Facendo il medesimo calcolo per le proteine, troviamo:

Paziente: proteine 7,9 % = totale per ccm. 2800 di plasma gr. 221.

Aggiunti ccm. 140 di plasma a tasso proteico 7,5 % (valore della miscela trasfusa), dovevano risultare in tutto gr. 231,5 (in ccm. 2940 di plasma): e perciò una concentrazione di proteine pari a 7,88 %. Invece si è avuta una riduzione da 7,9 % a 7,7 %.

Il buon aumento dell'emoglobina da 50 a 58 è spiegabile secondo i criteri già esposti: la paziente era fortemente ipocromica.

La dimostrazione obbiettiva non potrebbe essere più convincente, e giustifica appieno il ragionamento già svolto sul primo esempio.

2ª *Combinazione.*

TABELLA 2.

			Trasfusione cc.	Volume dei globuli in cc. 100 di sangue	Hb	Proteine del siero gr. %
7	Z.	prima	250	17.7	45	7.4
		subito dopo		18.6	47	7.1
8	G. G. (2ª Trfs.)	prima	350	10.2	29	7.28
		subito dopo		10.2	29	7.35

Questi due casi sono veramente interessanti: a prima vista, in base all'aumento dei globuli potrebbero lasciar credere alla presenza in più del nuovo sangue senza fattori perturbanti. Senonchè in uno di essi si è determinata la massa di sangue, e questo ha permesso con il calcolo di riconoscere ancora la presenza dei medesimi fenomeni della combinazione 1ª:

Kg. 56: globuli 18 % = totale ccm. 600; plasma 82 % = totale ccm. 2700. Sangue totale ccm. 3300 = 6 %.

Trasfusione ccm. 250 (Hb. 85): globuli 43 % = 110 ccm.; plasma 57 % = 140 ccm.

La massa dei globuli doveva portarsi da 17,7 % a 20 %, invece è salita soltanto a 18,6. Parimenti per le proteine, la diminuzione da 7,41 % a 7,11 % supera il lieve abbassamento di 0,05 che avrebbe dovuto avvenire per la mescolanza con un plasma a tasso proteico più basso (7 %).

Nell'altro soggetto, il calcolo fondato sulla valutazione approssimativa della massa di sangue ha dato i medesimi risultati.

In questi casi dunque si dimostra un aumento dei globuli niente affatto proporzionato alla massa del sangue introdotto; e poichè si ritrova ancora la diminuzione del tasso proteico, si ritorna ai medesimi criteri interpretativi. Vuol dire che i fenomeni di adattamento dell'organismo si svolgono in una misura più modesta, e forse la diluizione è minore o forse l'accumulo dei globuli nei visceri non arriva al punto da nascondere del tutto l'aggiunta dei nuovi globuli.

3ª *Combinazione.*

TABELLA 3.

			Trasfusione cc.	Volume dei globuli in cc. 100 di sangue	Hb	Proteine del siero gr. %
9	P.	prima	290	14	25	7
		subito dopo		18	36	6.8
10	P.	prima	300	20.3	38	7.43
	(2ª Trfs.)	subito dopo		23.7	54	7.48
11	G. R.	prima	320	7.5	17	6.3
		subito dopo		11.6	25	6.3
12	G. R.	prima	400	7.9	18	6
	(2ª Trfs.)	subito dopo		11.1	23	6.2
13	G. R.	prima	350	9	23	6.2
	(3ª Trfs.)	subito dopo		12.9	30	6
14	S.	prima	300	15.2	—	7.7
	(2ª Trfs.)	subito dopo		17.4	—	7.4

Passiamo ora a casi in cui l'aumento percentuale della massa dei globuli è stato ancor più manifesto: è da notare come le proteine offrano sempre diminuzioni o molto lievi o nulle, o addirittura modici aumenti. Il compor-

tamento della emoglobina, laddove non è complicato da disparità del valore globulare, cresce in proporzione (11-12-13).

Anche in questi casi abbiamo cercato di renderci conto del significato reale dell'aumento a prima vista riconosciuto, per mezzo di calcoli eseguiti con il solito criterio. Ci mancano determinazioni dirette di massa sanguigna, però le valutazioni approssimative esprimono con sufficiente verosimiglianza lo stato reale del sangue circolante: abbiamo visto come esse abbiano trovato già prima conferma dagli esempi di determinazioni dirette.

Il risultato di questi calcoli dimostrerebbe, come già faceva presumere la prima osservazione dei dati, l'aumento reale della massa dei globuli, che in alcuni casi si rivela corrispondente assai da vicino all'aggiunta del nuovo sangue, mentre in altri passa addirittura a valori superiori alla proporzione.

Tipico a questo riguardo è il caso P. (9-10-3). Trattandosi di una anemia secondaria abbastanza profonda, secondo gli studi già citati possiamo fissare con buon diritto la massa di sangue a 8,5 % del peso corporeo.

Kg. 50. Sangue totale ccm. 4250: globuli 20,3 % = ccm. 863; plasma 79.7 % = ccm. 3387.

Trasfusione ccm. 300 (Hb. 100): globuli 45 % = ccm. 135; plasma 55 % = ccm. 165.

La percentuale dei globuli avrebbe dovuto portarsi da 20,3 a 21,9 %: invece è salita fino a 23,7 %. Molto notevole è stato anche il rialzo dell'emoglobina (da 38 a 54) tanto da non riuscire spiegabile con il solo criterio dell'aggiunta di globuli ortocromici a globuli pallidi. Anche per le proteine appare qui un piccolo rialzo trascurabile, ma che per lo meno esclude la diluizione del plasma.

Di fronte a casi simili noi saremmo forzati logicamente ad ammettere una reazione inversa a quella riconosciuta prima, cioè un fenomeno di concentrazione globulare. Entrambi i fattori — spostamento di liquido e spostamento di globuli — variando in senso opposto a quello di prima potrebbero contribuire alla nuova condizione del sangue: il plasma per un rapido allontanamento di una porzione capace di ridurne sensibilmente il volume totale; i globuli per l'afflusso subitaneo di elementi già trattenuti nei visceri.

È difficile dire quale delle due condizioni abbia maggiore importanza pratica: entrambe appaiono verosimili in quanto corrispondono a ricerche e vedute recenti sulla fisiologia della circolazione: per esempio da una parte gli studi del Lamson sulla importanza del fegato come centro di accumulo dei liquidi, dall'altra le osservazioni di Barcroft, Vinet, Viale sull'espulsione di globuli dalla milza sotto l'influenza di vari stimoli. Sui nostri dati noi crediamo opportuno ammettere il concorso di entrambi i fattori.

Questo diverso modo di reagire non dipende per certo da mutate condizioni sperimentali: costante la quantità del sangue infuso, la tecnica delle ricerche, lo stato generale del paziente. L'unico rilievo degno di interesse è che questo tipo di reazione si è ripetuto per tre volte successive in un mede

simo individuo, e per due volte in un altro. Non c'è alcun rapporto con un tipo speciale di malattia — un caso di emopatia acuta perniciosiforme, un caso di anemia secondaria ipocromica; la relazione stessa con l'individuo non è assoluta, perchè per esempio il caso 10 in una terza successiva trasfusione ha presentato fenomeni nettamente opposti, e lo abbiamo trovato nella prima combinazione (3). È vero che a quell'epoca il quadro ematico era tutt'affatto mutato, per il notevole attenuarsi dei segni dell'anemia ipocromica. In conclusione noi crediamo che il fattore individuale, per quanto in via non assoluta, abbia qualche importanza nel regolare il senso e il grado dei fenomeni di adattamento al sangue infuso.

Fin qui abbiamo preso in esame le modificazioni immediate che hanno attirato la nostra attenzione per la singolarità dei fenomeni osservati. Nella maggior parte dei casi noi abbiamo ripetuto le indagini anche a distanza di tempo, dopo 48 ore e sovente anche dopo 72. Si è trovato un comportamento molto variabile per tutti gli elementi, spesso in senso inverso fra loro e senza un rapporto reciproco chiaramente riconoscibile. In realtà i fattori capaci d'influire diventano molto numerosi e complessi, in quanto esprimono le diverse conseguenze cliniche della trasfusione: per le proteine bisogna tener conto dell'influenza dovuta alla nutrizione dei primi giorni, alla reazione febbrile, alla diuresi; per i globuli, del grado della emolisi e della attività emopoietica. L'emoglobina segue abbastanza da presso la variazione della massa globulare.

Tutti questi fattori biologici possono fra loro combinarsi in modi diversi, e noi in realtà non abbiamo potuto riconoscere una fisionomia unica o almeno predominante nello stato successivo del sangue, per ciò che riguarda la sua composizione volumetrica.

Nell'insieme i dati della massa dei globuli e della emoglobina dimostrano in molti casi una diminuzione, in genere associata ai segni di una forte emolisi, mentre in altri il sangue dell'ospite mantiene o raggiunge un livello superiore a quello di partenza.

Comunque si svolgano, questi fatti non possono più avere rapporto con il nostro studio. La poliuria e la febbre, nei casi in cui sono comparse, e con molta irregolarità, non hanno dimostrato a loro volta alcun nesso evidente coi primi fenomeni osservati nella composizione del sangue.

***

Esaurita la serie delle ricerche obbiettive, ritorniamo a considerare i fenomeni immediati. Abbiamo trovato due tipi di reazione: nell'uno aumento dei globuli in proporzione eguale od anche superiore alla quantità di sangue infusa, nell'altro il fatto opposto, cioè una riduzione della massa globulare (latente o manifesta) con un aumento della parte liquida.

Il primo modo è quello che in realtà corrisponde all'aspettazione naturale delle cose: tutto si svolge fino un certo punto secondo il rapporto quantitativo tra il sangue ospite ed il sangue infuso. Il secondo modo invece appare più strano, e tuttavia si impone all'attenzione per la frequenza con la quale si ripete (in più della metà dei nostri casi) e per l'importanza delle variazioni che ne sono indice. Noi v'abbiamo insistito a lungo, ed i due esempi di calcolo fondato sulla conoscenza della massa di sangue hanno confermato con una prova obbiettiva il nostro ragionamento. In forza di questi argomenti, e per quanto la cosa possa sorprendere, noi abbiamo già proposto un parallelo tra la trasfusione di sangue e la fleboclisi di un egual volume di liquido.

Nel caso della trasfusione, perchè la presenza del nuovo sangue venga completamente mascherata occorre ammettere — e lo abbiamo riconosciuto con calcoli indiretti — un afflusso notevole di nuovo liquido nel circolo: quest'effetto secondario a priori dovrebbe mancare nel caso dell'aggiunta di un liquido salino, in cui si può pensare ad una diluizione in primo tempo proporzionata alla quantità introdotta.

Se non che, come già si è accennato nella nota a pag. 9, i fatti non si svolgono in maniera semplice neppure per la fleboclisi. L'esperienza seguente, compiuta secondo i nostri criteri, ne dà la dimostrazione obbiettiva.

Kg. 50: Plasma 58 % = cmc. 2000; Glob. 42 % = cmc. 1435; Sangue tot. cmc. 3435 = 7 % (Hb. 80; Proteine 7,7 %).

Fleboclisi cmc. 300. *Subito dopo*:

Plasma 63 %; Glob. 37 %; Hb. 70; Proteine 6,8 %.

La fleboclisi ha prodotto una notevole riduzione dei tre elementi: globuli — emoglobina — proteine, che espressa in percentuali corrisponde molto bene: rispettivamente 12,3 %-12,5 %-11,5 %. Orbene la misura di queste variazioni è nettamente sproporzionata alla quantità di liquido infuso: secondo il valore della massa sanguigna già determinata il volume relativo dei globuli, p. es., avrebbe dovuto portarsi da 42 % a 38,4 %, non già a 37 % come è avvenuto.

In via diversa possiamo riconoscere la presenza di un rapporto non semplice, se tentiamo di calcolare la massa di sangue dalla diluizione prodotta dal liquido aggiunto in quantità nota: è questo un principio che ha avuto qualche applicazione in alcune classiche ricerche intorno alla massa di sangue (vedi Ratti). Nel nostro caso ecco i risultati per due elementi di calcolo: massa dei globuli e proteine.

$$\text{Per i globuli: } \frac{300 \times 37}{42 - 37} = \text{cmc. } 2220 \ (4{,}5\ \%).$$

$$\text{Per le proteine: } \frac{300 \times 6.8}{7.7 - 6.8} = \text{cmc. } 2265.$$

Sono valori molto vicini fra loro, ma il risultato è inaccettabile già di per sè. Si tratta di un soggetto giovane, di costituzione somatica normale, al quale secondo le ricerche nostre e altrui dovremmo attribuire con buona approssimazione una massa di sangue pari al 7 %: in questo caso poi abbiamo la prova diretta nella determinazione compiuta sul Rosso Congo, che ha dato un valore corrispondente per l'appunto al 6.9 % (cmc. 3435).

Come spiegare la differenza? Evidentemente è avvenuta una diminuzione relativa dei diversi elementi superiore al semplice effetto della fleboclisi, e questo ci porta ad ammettere l'afflusso nel circolo di nuovo liquido dai tessuti all'atto stesso della iniezione. L'esperienza non è isolata: una prova precedentemente compiuta da uno di noi (Greppi) aveva già offerto un risultato che imponeva la medesima interpretazione: però in quel caso anche il metodo del Rosso Congo, per motivi speciali (tumore di milza leucemico) non poteva dare pieno affidamento. Qui invece la ricerca si è svolta in condizioni di optimum sperimentale e la dimostrazione è del tutto chiara: anche la fleboclisi provoca un richiamo immediato di liquido nel circolo.

Si scopre così una analogia ancor più stretta fra iniezione di sangue ed iniezione di liquido salino: in entrambi i casi riconosciamo almeno molto spesso la medesima influenza sul circolo sanguigno e sull'equilibrio idrico dell'organismo. Sotto questi aspetti dunque il sangue introdotto si comporta, con buona approssimazione quantitativa, in modo non diverso da un liquido privo di corpuscoli.

Si direbbe che nell'intimo meccanismo dei fenomeni immediati prodotti dalla trasfusione, il fattore « globuli » sia fino ad un certo punto indifferente, e che la massa liquida iniettata rappresenti come tale lo stimolo alla reazione dell'organismo.

***

Certo questi fatti, una volta riconosciuti nella loro realtà obbiettiva, non sono di facile spiegazione per ciò che riguarda il loro intimo meccanismo. Basta tenere presente che la diluizione, come noi l'abbiamo riconosciuta, è frequente ma non costante, ed anzi in qualche caso, a nostro avviso più raro, si deve ammettere un fenomeno di concentrazione: fenomeno inverso cui noi non abbiamo potuto trovare alcun rapporto netto con qualche condizione organica, ma soltanto una certa preferenza individuale rispetto al soggetto.

In principio del lavoro, abbiamo già riferito l'opinione di Ashby: l'autore americano ha intravisto, per quanto senza controllo obbiettivo sufficiente, la possibilità sia di una concentrazione sia di una diluizione del sangue ospite, e ne ha tentato una interpretazione di ordine fisico-chimico: differenze di pressione osmotica fra il siero trasfuso ed il siero ospite in rapporto sopratutto col diverso tenore di proteine. Questa tesi non regge alla prova dei fatti, come dimostra il comportamento delle proteine nei nostri casi.

Se ora passiamo ad esaminare un po' più da vicino gli scarsi contributi della letteratura cui già abbiamo accennato, confessiamo la nostra sorpresa nel vedere riportati i più strani e capricciosi effetti, senza che gli autori si sforzino di darne in qualche modo spiegazione.

Per esempio nel lavoro di Hempel, ricco di casistica, troviamo spesso questa associazione di dati: in soggetti anemici (forme chirurgiche) la trasfusione provocherebbe in breve tempo, anche dopo sei ore, uno spiccato aumento numerico di globuli, con un accrescimento minimo o nullo di emoglobina: per esempio da 4,600,000 a 7,200,000 con aumento di emoglobina da 80 a 87; in un altro caso da 1,900,000 a 4,200,000 con Hb. da 30 a 35! Un fatto simile si sottrae a qualunque possibile interpretazione: bisognerebbe ammettere un grande afflusso nel circolo di globuli a stroma normale, ma quasi affatto privi di Hb. L'autore pensa ad un atto di emolisi, ma non si capisce come questo possa lasciare così gran numero di globuli riconoscibili al conteggio anche dopo l'eliminazione del pigmento.

In altri casi lo stesso autore riferisce un comportamento del tutto opposto: aumento di Hb. molto superiore alla variazione numerica dei globuli. Si tratta ancora di anemie secondarie nettamente ipocromiche, e però si può proporre per essi l'interpretazione che noi abbiamo offerto circa gli effetti della mescolanza di globuli assai diversi fra loro per carica di pigmento.

Stahl e Bachmann concludono il loro studio sull'anemia perniciosa affermando il rapido e progressivo aumento dei globuli e dell'emoglobina fra la terza e la 24ª ora; è vero però che dai pochi dati delle loro tabelle questo comportamento non risulta manifesto. Gli autori del resto credono di dovere ammettere come frequente un certo grado di diluizione del plasma. In una loro osservazione poi si trova una combinazione di dati che ricorda alquanto i nostri casi: discreta diminuizione di Hb. (con aumento trascurabile di globuli) ed abbassamento del tasso proteico; un quadro abbastanza probativo per un fatto di diluizione.

In confronto con le ricerche e le idee degli altri autori, noi riteniamo che il nostro contributo serva a mettere in luce in maniera più precisa e documentata i fenomeni di adattamento che la trasfusione immediatamente provoca nel circolo sanguigno. Le variazioni quantitative dei diversi elementi di giudizio — sopratutto il volume della massa globulare — sono state riconosciute in una serie di ricerche condotte con criteri di tecnica uniforme, e presentano fra loro un comportamento concorde quanto al senso e relativamente proporzionato quanto alla misura.

L'interpretazione che ne abbiamo dato ha ricevuto una importante conferma positiva dal confronto con la conoscenza diretta della massa sanguigna, ottenuta sperimentalmente in alcuni casi, la quale ha sopratutto servito a dimostrare la diluizione del sangue

Riferiti così i fatti nella loro obbiettività, noi non abbiamo argomenti precisi per indagare sulle loro intime ragioni organiche, se non le cognizioni generiche sul ricambio idrico, sugli scambi attivi di liquido fra il sangue ed

i tessuti. A priori si potrebbe desiderare uno studio rgorosamente scientifico di questi fenomeni, nel quale alla ricerca delle variazioni quantitative dei corpuscoli del plasma si associasse quella su altre grandezze più delicate, d'ordine chimico-fisico, eventualmente suscettibili a loro volta di mutamenti paralleli: per esempio la determinazione delle varie costanti del siero e del sangue in toto (Delta, pH, quoziente proteico, pressione oncotica) nonchè altre indagini chimiche (residuo secco, cloruri). È innegabile che ricerche di questo genere completerebbero il quadro degli effetti immediati, e forse lascerebbero cogliere il variare consenziente di altri elementi; noi dubitiamo però che così facendo ci sia dato di avvicinarci alle ragioni prime che regolano l'equilibrio idrico. Si riuscirebbe a moltiplicare le misure del fenomeno e la dimostrazione degli effetti collaterali, ma non a capire perchè l'organismo resista in questo modo, ed or più ed or meno, ed anche inversamente, allo stimolo della trasfusione.

Anche limitandoci ai nostri criteri sperimentali, dobbiamo riconoscere che il nostro studio non è completo: il fenomeno diluizione ci sembra dimostrato nella sua realtà, ma non bene seguito nel suo decorso per mancanza di ricerche ripetute a brevi intervalli di tempo, nelle prime ore dopo la trasfusione. Questa lacuna sperimentale dipende sopratutto dall'avere noi compiuto le ricerche in un primo tempo con uno scopo di pura curiosità obbiettiva, per riconoscere i primi effetti del sangue introdotto: la loro fisionomia ci si è rilevata quasi soltanto ad indagini chiuse, quando abbiamo potuto studiare e confrontare nel loro insieme i dati quantitativi bruti.

Nel giudicare del valore e della frequenza di questa speciale reazione dell'organismo al sangue infuso, dobbiamo sempre tenere presente che la nostra esperienza si riferisce a malati di anemia; forme diverse per natura e per gravità, tutte però assai notevoli quanto a povertà di pigmento sanguigno, tutte poi — e questo ci importa notare — caratterizzate da un decorso lento con un subdolo inizio. Sono casi o di emopatie essenziali, più o meno complesse, o di anemie secondarie a fattori agenti in modo lento e continuo sulla crasi sanguigna (scirro gastrico; emorroidi).

In soggetti di questo tipo noi dobbiamo sempre pensare che le condizioni della crasi sanguigna, per quanto alterate per la duplice azione dei momenti emolitici e mielopatici che quasi sempre concorrono nella genesi delle gravi anemie, riescono tuttavia a mantenere un nuovo stato di equilibrio al quale l'organismo si adatta in un modo davvero sorprendente. È osservazione di tutti i giorni la straordinaria resistenza che malati di anemie gravi, anche perniciose, possono dimostrare: un individuo capace di vivere per lungo tempo in istato di discreta attività con un tasso di Hb. intorno a 25, deve evidentemente possedere un proprio nuovo equilibrio, rispetto al quale si può supporre la crisi sanguigna in condizioni di relativa stabilità.

La trasfusione operata in queste condizioni verrebbe a turbare con una certa violenza — per quanto in senso favorevole — questo stato nuovo, ed i fenomeni immediati da noi riferiti potrebbero essere indice della tendenza

dell'organismo ad opporsi alla causa perturbante che infuisce sia sulla massa totale circolante, sia sul rapporto fra corpuscoli e plasma. L'aspetto clinico di questi malati dimostra già di per sè, per molti caratteri, la facilità alla ritenzione di liquido sia nel sangue, sia nei tessuti (idremia, succolenza del sottocutaneo, frequente comparsa di edemi) ed alla sua rapida utilizzazione (poliuria). Tutti segni che parlano per una condizione attiva diversa del ricambio idrico, lontana dalla norma ma di per sè in certo modo equilibrata.

Questa disposizione fondamentale dei malati di anemia non è improbabile abbia qualche influenza nel determinare la reazione dell'organismo al sangue infuso. Così ragionando noi possiamo capire fino ad un certo punto perchè i risultati della trasfusione siano il più delle volte affatto indifferenti nelle anemie di ordine chirurgico, secondo le ricerche degli altri autori: può darsi che la tolleranza e l'effetto quantitativo del sangue iniettato si manifestino già in primo tempo nell'organismo, in quanto la trasfusione riporta verso lo stato normale la crasi sanguigna turbata da una improvvisa ragione di impoverimento.

Il nostro studio, circoscritto al campo delle anemie, vale in ogni modo a dimostrare le influenze profonde che la trasfusione provoca in questi soggetti sulla composizione volumetrica del sangue, nonchè sui rapporti tra il liquido circolante e quello dei tessuti. Data la frequenza e l'importanza della trasfusione sanguigna nella terapia delle emopatie, in cui accanto a numerosi insuccessi non mancano però esempi di azione benefica o addirittura risolutiva, non è ozioso approfondire le nostre cognizioni anche con indagini collaterali che dimostrano altre ed intime ripercussioni di questo mezzo di cura sull'organismo ospite, per quanto non risulti una relazione diretta con i risultati pratici del tentativo terapeutico.

L'interesse scientifico del nostro studio sta nell'aver messo in luce il contegno dell'equilibrio idrico nei rapporti immediati con la trasfusione, attraverso un insieme di mutamenti quantitativi e di controlli sperimentali che soltanto ricerche adatte potevano mostrare.

CONCLUSIONI.

Lo studio delle variazioni quantitative dell'emoglobina, della massa di globuli nell'unità di volume del sangue, del tasso proteico del siero, dimostra che nelle anemie secondarie la trasfusione provoca un mutamento dei valori relativi che nella maggior parte dei casi si deve interpretare come indice di un fenomeno di diluizione del sangue ospite, con probabile ritenzione di parte dei globuli nei visceri.

Con minore frequenza si nota il fatto inverso, quando i mutamenti quantitativi corrispondono all'aggiunta reale del sangue infuso od anche la superano, dimostrando un fatto di concentrazione. Il diverso tipo di reazione non dipende direttamente dalla natura nè dalla gravità della malattia.

I calcoli fondati sulla determinazione diretta della massa del sangue in alcuni casi, confermano obbiettivamente l'interpretazione risultante dall'esame dei fenomeni.

Anche la fleboclisi di una soluzione salina, studiata con i medesimi criteri, si dimostra capace di provocare un richiamo reale di liquido dai tessuti nel sangue, con analogia di modo, se non di grado, con quello che succede per la trasfusione.

Il fenomeno della diluizione è il più frequente e rappresenta l'osservazione più interessante, rivelando quale profonda ripercussione eserciti il sangue infuso sull'equilibrio idrico dell'organismo nei casi di gravi anemie.

Milano, luglio 1927.

BIBLIOGRAFIA.

ASHBI. *Blood Volume*. 1-IV. Arch. of intern. Medic., vol. 35, 1925.
BARCROFT. Cit. da BINET, VIALE, ecc. Lancet, 1925.
BINET. *La rate organe régulateur*. Presse médic., 1926, n. 91.
GREPPI. *Massa di sangue o volume di plasma?* Arch. Patol. e Clin. Med., vol. IV, 1925.
ID. *La composiz. d. sangue nelle anemie*. Ibid., vol. VI, 1927-1928.
GREPPI e RATTI. *Determ. d. massa d. sangue con il Rosso Congo*. Cuore e circolazione, 1924.
HARTWICH u. MAY. *Blutmengenbestimmung*. Zeit. f. ges. exp. Med., Bd. 51, 1926.
HEMPEL. *Bluttransfus. in der Chir.* Brun's Beitr. z. Klin. Chir., 132, 1924.
HESS. *Untersuch. am arter. u. venös. Blut*. Deut. Arch. f. Klin. Med., 137, 1921.
HEYDER. (LASCH).
HOPMANN u. SCHÜLER. *Relativ. Erytrocytenmenge*. Zeit. ges. exp. Med., 30, 1922.
KRAUS u. ZONDEK. Klin. Woch., 1922, n. 20-36.
ZONDEK u. KÖHLER. *Blutbild u. inn. Sekr.* Ibid., 1926, n. 20.
LAMSON. *The liver in the regulation of blood vol.* Journ. Pharm. a. exp. Ther., 16, 1920.
LASCH u. BILLICH. *Tägl. Schwank. d. Erytrocyt.* Zeit. ges. exp. Med., 48, 1925.
MÜLLER. Münch. Med. Woch., 1926, 1-2.
MÜLLER u. PETERSEN. Klin. Woch., 1926, n. 2; 1927, n. 18.
NONNENBRUCH. Deut. Arch. f. Klin. Med., 136, 1921; Zeit. ges. exp. Med., 29, 1922.
OSGOOD. *Hemoglob. volume Index*. Arch. int. Med., 37, 1926.
PAGNIEZ, COSTE, ESCALIER. *Contractilité de la rate*. Presse médic., 1925.
PLASS a. ROURKE. *Venous stasis a. Proteins of t. plasma*. Journ. of laborat., 1927, vol. 12.
POLLITZER u. STOLZ. Klin. Woch., 1925, n. 6.
RATTI. *Rass. d. metodi per la massa sang.* Arch. Patol. e Clin. Med., vol. IV, 1925
SCHIECK. *Blutmengenbestimmun*. Klin. Woch., 1927, n. 20.
SIEBECK. *Wasserhaushalt*. Ibid., 1927, n. 29.
STAHL u. BACHMANN. *Z. biolog. Wirkung d. transfusion*. Zeit. d. Klin. Med., Bd. 104, 1926.
VIALE. *La milza organo regolatore dei corpuscoli*. Policl., Sez. pr., 1927, n. 30.
WALTERHÖFER. Cit. da SCHIECK.
WILDEGANS. *Lebensdaver dir. transf. Erythrocyten*. Klin. Woch., 1926, n. 21.
WOLLHEIM. *Lokal. Veränder. in der Blutzusammensetzung*. Zeit. ges. exp. Med., Bd. 52, 1926.

II.

OSPEDALE INFANTILE « BAMBINO GESÙ » - ROMA.
REPARTO DI MEDICINA diretto dal medico primario: prof. UGO MANCINI.

Contributo allo studio delle diatesi emorragiche.

Dott. VINCENZO FANANO, assistente.

Avendo avuto occasione di osservare alcuni casi di porpora, a decorso cronico, e nei quali le manifestazioni, talora acutissime e tumultuose, erano intercalate da periodi più o meno lunghi di apparente benessere, sono stato spinto a studiare il capitolo delle affezioni emorragiche croniche e ad illustrare i casi da me osservati.

Prima di passare però alla discussione dei casi clinici ritengo opportuno riportare alcune brevi note sull'argomento.

Fino a poco tempo fa col nome di diatesi emorragiche si designava un vasto numero di affezioni morbose nelle quali, se non l'unico, almeno il più importante dei sintomi, era l'emorragia sia cutanea che mucosa. Si parlava inoltre di porpora semplice, quando le emorragie erano solo localizzate sulla cute, e di porpora emorragica, quando intervenivano emorragie anche a carico delle mucose. In seguito innumerevoli classificazioni furono tentate delle diatesi emorragiche; alcune basate esclusivamente sulle modificazioni ematologiche e vasali (Schultz-Frank-Glanzmann, ecc.), altre invece sul decorso e sul loro modo di evoluzione.

Molte di tali classificazioni, basantesi esclusivamente sulla presenza di un sintoma senza tenere conto della etiologia varia e del differentissimo modo di produzione della emorragia, hanno in parte perduto il loro valore.

L'aver potuto svelare, per il perfezionamento dei mezzi d'indagine, la patogenesi di molte di queste affezioni e l'aver potuto, in molte, identificarne la causa etiologica, ha fatto sì che oggi, mentre il numero delle porpore secondarie si è andato sempre più estendendo e moltissime di quelle che una volta erano considerate affezioni emorragiche primitive sono passate nel novero delle sintomatiche, il numero invece delle forme primitive si è notevolmente ridotto. E infatti la porpora, come sintoma, si può avere nel corso di malattie infettive acute (tifo, scarlattina, vaiolo, infezioni gonococciche e streptococciche, ecc.), o croniche (lues, tbc.), di intossicazioni (piombo, arsenico, benzolo, fosforo, mercurio, balsamici, ecc.), di affezioni cachetizzanti (tumori maligni, affezioni epatiche, leucemie, ecc.), di malattie nervose (tabe, mielite trasversa, ecc.).

Parlando quindi di diatesi emorragiche (nel senso vero della parola, e ricordando che per diatesi si intende: « condizione individuale, congenita o ereditaria, per cui stimoli fisiologici producono reazioni abnormi e spesso morbose » W. His), noi ci riferiamo, e solamente, a quelle forme morbose costituzionali e alcune volte ereditarie, nelle quali si ha sempre presente, e fin

dall'infanzia, la tendenza alle emorragie. A base di questa costituzione speciale (esclusa l'emofilia, seconda ed ultima vera diatesi emorragica), come vedremo in seguito, sono delle alterazioni, alcune volte ereditarie, degli organi ematopoietici e dei vasi sanguigni, alterazioni che consistono in una labilità capillare funzionale (non essendosi infatti mai riscontrate lesioni anatomiche dei capillari) con concomitante alterazione anche essa funzionale degli organi ematopoietici e specialmente, o esclusivamente, di quelli devoluti alla genesi delle piastrine.

Prima il Werlhoff, poi l'Hayem (1900) e in seguito Marfan hanno descritto in bambini della seconda infanzia degli accidenti emorragici sia cutanei, sotto forma di petecchie o grandi ecchimosi, sia mucosi (più frequentemente epistassi) insorgenti alcune volte spontaneamente, causati altre volte da lievi traumi. Queste manifestazioni emorragiche, sempre apirettiche, presentantesi o in forma intermittente con alternative più o meno lunghe di benessere (forma intermittente cronica di Bensaude), o in forma continua (forma cronica continua di Bensaude), sono state messe da Rivet e Bensaude in rapporto con la tubercolosi; questa etiologia non è ammessa però da tutti gli autori. Weil infatti le ritiene in dipendenza da disturbi endocrini e le considera manifestazioni di stati anafilattici. Le note ematologiche tipiche sarebbero trombopenia e irretrattilità del coagulo.

Frank nel 1915 ha descritto sotto il nome di trombopenia essenziale una forma morbosa nella quale, per insufficienza dei megacariociti, si avrebbe una diminuzione del numero di produzione delle piastrine e, di conseguenza, una diatesi emorragica. Ne ha descritto tre forme:

1) trombopenia intermittente nella quale pur avendosi permanentemente una lieve diminuzione di piastrine, si hanno a poussée delle diminuzioni numeriche ancora più forti e in occasione di esse si avrebbe la porpora;

2) trombopenia continua nella quale, essendo permanentemente il numero delle piastrine molto basso, la tendenza alle emorragie sarebbe sempre presente;

3) aleucia emorragica nella quale si avrebbe anemia intensa e tendenza a gravi emorragie, per diminuzione notevole delle piastrine.

Frank considera la trombopenia essenziale il primo stadio della insufficienza del midollo osseo, insufficienza che, progredendo ancor più, darebbe luogo a sindromi emorragiche come si hanno nell'anemia aplastica e nella leucemia acuta.

Kaznelson nel 1916, basandosi sul fatto che alcuni malati affetti da diatesi emorragica gravissima avevano riportato la guarigione clinica dell'affezione in seguito all'estirpazione della milza, e basandosi sul fatto di aver trovato in milze di purpurici cronici un numero enorme di piastrine in via di distruzione, ha descritto una forma di porpora trombolitica nella quale si avrebbe piastrinopenia, non per diminuzione della funzione trombogenica midollare ma per iperfunzione trombolitica splenica.

Glanzmann nel 1918 ha riportato coi nome di tromboastenia emorragica ereditaria alcuni casi di diatesi emorragica familiare che, colpisce indifferentemente i due sessi già dalla prima infanzia, ha periodi di latenza e di recrudescenza con crisi a tipo di Werlhoff acuto e si esaurisce in genere nell'età adulta. In essa non vi sarebbe trombopenia ma solo irretrattilità del coagulo. Glanzmann ha dimostrato, anche sperimentalmente, che queste forme debbono essere causate non da insufficienza quantitativa ma qualitativa delle piastrine. In preparati colorati ha infatti notato presenza di piastrine con caratteri morfologici particolari (esagerata grandezza, ecc.).

Weil ha descritto, sotto il nome di discrasia emorragica cronica endoteliopiasmatica prima (1920), di emogenia poi (1922), una forma morbosa costituzionale, alcune volte familiare e anche ereditaria, specialmente frequente nelle donne, caratterizzata esclusivamente dal sintoma emorragia. In essa, pur non essendoci sempre il sintoma emorragia, sono sempre presenti alcuni segni di labilità vasale (segno del laccio) e di labilità sanguigna (trombopenia e irretrattilità del coagulo) che servono a svelare in qualsiasi momento l'esistenza della diatesi emorragica. Oltre alle note ematologiche ne esistono spesse volte altre somatiche (Weil). Questa tendenza alle emorragie dà manifestazioni cliniche, il più spesso a forma di morbo di Werlhoff, solo accessionalmente e per cause le più varie, e, alcune volte, senza cause apprezzabili, infine con gli anni si attenua e scompare. Le prime manifestazioni si hanno già nella prima infanzia sotto forma di vaste ecchimosi provocate dal più piccolo urto: in questa età si possono già avere frequentissime le emorragie mucose (epistassi, emottisi, enterorragie, ecc.), alcune volte anche imponenti, e, nella pubertà poi, nelle donne le metrorragie; spesse volte, sola, o accompagnata dalle suddette manifestazioni, si ha la porpora.

Nel gruppo quindi delle diatesi emorragiche dovremmo noi oggi comprendere tutte le forme descritte dai vari autori (Weil, Frank, Glanzmann, Marfan, Bensaude, ecc.). Ma hanno le suddette forme dei caratteri tali che le differenzino l'una dall'altra in modo da poter aspirar tutte ad una vera autonomia? In tutte noi troviamo il fattore costituzionale, il lungo decorso, i periodi di apparente benessere alternati a periodi di manifestazioni emorragiche cutanee e mucose a tipo di morbo di Werlhoff, in tutte troviamo labilità funzionale dei megacariociti del midollo osseo che, o non sono capaci di originare un numero sufficiente di piastrine (Frank e Weil), o ne originano in numero normale ma funzionalmente deboli (Glanzmann), oppure più facilmente alterabili e quindi prima distrutte dalla milza, in tutte troviamo il fattore vasale e cioè labilità abnorme dei capillari sanguigni.

Ma allora, se i caratteri clinici ed ematologici salienti sono uguali perchè conservare un numero enorme di nomi e non confondere in una medesima descrizione delle forme morbose che hanno un uguale decorso clinico e un uguale sustrato patogenico?

Dalla descrizione che siamo andati facendo è facile comprendere come questa forma morbosa, chiamata dal Weil Emogenia, dal Glanzmann Trombastenia emorragica ereditaria, dal Frank Trombopenia essenziale, dal Kaznel-

son Porpora trombocitolitica, è facile confonderla con l'emofilia per il fatto che anche in essa la tendenza alle emorragie è sempre presente e non esiste solo temporaneamente, e per il fatto che, alcune volte, anche in essa, è possibile trovare una vera ereditarietà in linea materna (Weil).

La differenza tra l'emofilia e la porpora cronica sta in ciò (Weil). Nell'emofilia si ha tendenza alle emorragie del tipo provocato mentre nella porpora cronica a quelle del tipo spontaneo, nella prima il tempo di coagulazione in vitro è notevolmente ritardato pur essendo normale il tempo di stillicidio, mentre nella porpora cronica si verifica il contrario, in quest'ultima infine si ha quasi sempre diminuzione di piastrine che sono invece in numero normale nell'emofilia. Con tutto ciò esistono tra queste due delle forme di passaggio, descritte sotto il nome di pseudo emofilie (o sindromi emogeno-emofiliche, Weil) nelle quali si possono avere stigmate, vascolari e sanguigne, e di porpora cronica e di emofilia ad un tempo. Queste due sole affezioni, emofilia e porpora cronica possono quindi essere annoverate, diatesi emorragiche, riserbando il nome di sindromi emorragiche a tutte le altre varietà di porpora delle quali la causa è ormai nota e la tendenza alle emorragie solo temporanea.

Le note ematologiche che si riscontrano nei pazienti affetti da porpora cronica sono presenti e svelabili, non solo nel periodo acuto, ma, in modo più o meno accentuato, anche nei periodi di latenza dell'affezione: esse sono molto importanti in quanto che possono fare diagnosticare la diatesi anche quando essa non ha dato manifestazioni o ha dato manifestazioni atipiche che potrebbero farla confondere con la emofilia:

1) prova del laccio (fenomeno di Weil-Rumpel-Leede) cioè comparsa di petecchie nel segmento di arto posto al disotto di un laccio tenuto in sito per 3-10 minuti;

2) prova del martelletto, ossia arrossamento spiccato per percussione della cute;

3) prova del pizzicotto cioè formazione di ecchimosi in seguito a pizzichi. Fenomeno di Hess, formazione di ematomi sottocutanei per iniezioni di soluzione di cloruro di sodio al 2 %;

4) tempo di stillicidio (Duke) notevolmente prolungato (fino a tre quarti d'ora e più) variabile nel tempo, nel luogo, (nello stesso momento maggiore in un orecchio, minore nell'altro), infine aritmico (variabilità per curve crescenti e decrescenti nella grandezza delle gocce sgorganti dalla puntura del lobulo dell'orecchio e raccolte su carta asciugante ogni mezzo minuto);

5) notevole diminuzione delle piastrine le quali sono sempre al disotto del limite minimo fisiologico di 130 mila. Esse spesse volte sono meno di 20 mila o mancano del tutto. Le piastrine presenti sono spesso gigantesche, alcune volte più grandi di un linfocito;

6) la coagulazione del sangue in vitro avviene in tempo pressochè normale o di poco aumentato, ma manca qualsiasi accenno a retrazione del coagulo o esso è appena retratto.

Le suddette alterazioni vascolari e sanguigne non sono però nella porpora cronica sempre e tutte presenti, pure esistendo modificazioni *costanti costituzionali* è cioè diminuzione del numero delle piastrine e irretrattilità del coagulo.

Per ciò che riguarda la patogenesi, per lungo tempo, molti autori (Frank) ritennero come lesione essenziale ed unica della porpora cronica, la mancanza, o la diminuzione del numero delle piastrine. Tale diminuzione era stata già notata dal Brohm poi dal Denys e dall'Hajem il quale aveva osservato, oltre la diminuzione, anche l'enorme ingrandirsi di quelle rimaste. Data questa trombopenia è facile spiegare il notevole prolungarsi dell'emorragia. Si sa infatti che la cessazione di una emorragia è dovuta all'occlusione dei vasellini ad opera di trombi originati dall'agglutinamento delle piastrine ai bordi vasali. Questo chiodo emostatico iniziale viene poi ad essere rinforzato da tutti gli altri elementi del sangue e dalla fibrina venendosi così ad avere la perfetta occlusione del lume vasale. In un secondo tempo l'ammasso piastrinico tende a retrarsi traendo seco con la fibrina e gli altri elementi sanguigni anche i bordi vasali ai quali questo ammasso aderisce determinando in tal modo il collabimento completo delle boccucce vasali e della ferita. Si comprende facilmente come, mancando o essendo scarse le piastrine, non si possa avere l'ammasso di esse in corrispondenza delle lesioni vasali e quindi nemmeno il soffermarsi degli altri elementi sanguigni e della fibrina in fili e non si possa avere facilmente l'emostasi sebbene il potere di coagulazione si mantenga normale.

Se però da una parte ciò spiega la lunga durata dell'emorragia non dà la ragione della frequente comparsa di petecchie nella porpora cronica.

Denys ed Hajem credettero poter spiegare l'insorgenza delle petecchie non con la trombopenia ma con la presenza di lesioni tossiche nei capillari sanguigni: nei vasi, così lesi, vi si soffermerebbero ammassi piastrinici originando così infarti. Altri spiegarono la presenza di petecchie come anche di emorragie mucose con l'intervento di microtraumi. Però se tutto ciò può bastare a spiegare le frequenti emorragie mucose non è sufficiente a dar ragione delle petecchie, ed è quindi necessario ammettere anche il fattore vascolare. Che esista una labilità vasale è dimostrato dalla prova del laccio: poichè infatti l'aver constatato che la prova del laccio è positiva solo quando si ha una diminuzione di piastrine al disotto di 60 mila non importa che a tale diminuzione debba tale prova essere legata. Si può ammettere che i veleni (di origine splenica o endocrina) agiscano, sul midollo, producendo trombopenia e, contemporaneamente (gli stessi o altri veleni) sul sistema nervoso vegetativo, dando luogo ad una labilità vasale (vaso dilatazione simpatica).

Altro argomento a favore dell'esistenza di un fattore vascolare è la variabilità del tempo di stillicidio nello stesso momento in due punti diversi del corpo. Questo ha fatto pensare al Weil all'intervento di un fattore vascolare

endoteliale; ma si può anche spiegare con l'intervento del sistema nervoso (simpatico), o, con l'azione periferica sui capillari stessi, di veleni, di natura chimica o di azione simile all'istamina.

Da ricordare infine è l'esistenza di porpore con numero di piastrine normali (porpora tromboastenica di Glanzmann).

La causa della trombopenia nelle porpore croniche sarebbe da ricercare secondo alcuni in una affezione primaria del midollo osseo anzi dei soli megacariociti, progenitori delle piastrine, i quali sarebbero alterati in modo da non essere più capaci di dare origine alle piastrine o ne originerebbero delle estremamente labili: il tessuto leuco- ed eritroblastico sarebbe invece normale.

Frank pensa che la piastrinopenia sia di origine splenica: la milza iper- o disfunzionante manderebbe in circolo veleni che agendo sui megacariociti del midollo osseo darebbero ipoproduzione di piastrine. Se questi veleni agiscono sul midollo in toto, si avrà la aleucia emorragica. Frank ha raccolto sotto il nome di aleucie numerose malattie (tifo, porpora cronica, ecc.) nelle quali si ha anemia intensa, piastrinopenia e leucopenia, tumore di milza e diatesi emorragica grave. La trombopenia essenziale non sarebbe quindi che un primo stadio dell'insufficienza midollare che attraverso alle aleucie potrebbe arrivare fino all'anemia aplastica.

Kaznelson pur ammettendo l'origine splenica delle trombopenie, dice: la milza iperfunzionante distrugge un numero eccessivo di piastrine e non dà tempo al midollo osseo di sostituirle per supplire le ingenti perdite. Questa ipotesi verrebbe sorretta dal fatto di aver egli riscontrato nella milza di questi malati sia nei seni che nella polpa enorme quantità di piastrine. Inoltre Kaznelson ha in porpore croniche asportato la milza notando un aumento immediato del numero delle piastrine. Frank spiega però questo aumento immediato con lo stimolo esercitato sul midollo osseo per il fatto solo della ablazione splenica; infatti che il midollo osseo divenga iperfunzionante è dimostrato dal comparire in circolo subito dopo l'operazione insieme a un numero grande di piastrine anche di normoblasti. Cessato lo stimolo fugace si ha però il ritorno alle condizioni di prima, o, per esaurimento del midollo osseo, o, per lo stabilirsi di tessuto splenoide in altra parte del corpo (fegato, ghiandole linfatiche, ecc.) o per ambedue i fatti insieme.

Concludendo: alle genesi della porpora cronica contribuiscono due fattori indispensabili; sanguigno l'uno, e cioè, diminuzione di piastrine (porpora trombopenica) o presenza di piastrine labili p. tromboastenica), vasale l'altro, e cioè abnorme labilità dei capillari sanguigni.

Ora data l'origine embrionale identica (mesenchimale), e dei capillari e degli organi ematopoietici, si può ammettere, o che siano ambedue congenitamente funzionalmente alterati, o che risentano entrambi, nello stesso tempo, l'azione di speciali ormoni endocrini.

A queste brevi note intorno allo stato attuale delle porpore croniche, faremo seguire la descrizione di alcuni casi seguiti da noi per vario tempo e studiati sia dal lato clinico che da quello ematologico.

Caso I. — *Anamnesi.* — S. Carlo, di anni 6. Eredità negativa per affezioni emorragiche ed emopatie. Genitori viventi e sani. La madre ha avuto un aborto di 3 mesi un anno fa. Una sorella in buona salute. Ha avuto allattamento materno. Un anno fa ha sofferto di morbillo. Nessun'altra malattia degna di nota. Vaccinato con esito positivo.

Fin dall'età di circa 4 anni il paziente ha sofferto di frequenti ed abbondanti epistassi insorte in pieno benessere e senza alcuna causa apprezzabile. Il 21 giugno 1926 improvvisamente si è presentata un'abbondantissima epistassi, la quale, nonostante le cure fatte si è ripetuta molte volte nei giorni seguenti anemizzando fortemente il bambino. Oltre alle epistassi i parenti notarono la comparsa sulla cute di numerose ecchimosi. Nonostante le cure fatte le emorragie si ripeterono tanto che i genitori notando il progressivo anemizzarsi del bambino ne chiesero il 28 dello stesso mese il ricovero in Ospedale.

E. O. — Esaminando il malato il giorno dell'ingresso in Ospedale notiamo: condizioni generali piuttosto gravi. Intensissimo pallore della cute e delle mucose. Non si riscontra nulla all'esame delle fauci. Nulla di notevole nel torace sia alla palpazione e percussione che all'ascoltazione. Cuore nei limiti, soffio dolce, sistolico alla base. Polso frequente (150) ritmico.

Addome di volume normale, trattabile, indolente.

Fegato palpabile all'arcata, indolente.

Milza nei limiti.

Presenza di numerose macchie ecchimotiche, alcune grandi come un soldo, altre a striscie della lunghezza di vari centimetri, nella regione anteriore delle gambe, nelle articolazioni del ginocchio, nella regione deltoidea destra e negli arti superiori. Qualche elemento di porpora sulla cute dell'addome e del torace. Nessun dolore alle articolazioni.

Reazione Wassermann negativa.

Cutireazione alla tubercolina negativa.

Es. urine: albumina, zucchero, pigmenti biliari assenti. Urobilina presente.

Le ricerche ematologiche ci danno:

Prova del laccio positiva: già dopo pochi minuti si nota sulla cute dell'avambraccio nel segmento posto a valle del laccio, la comparsa di numerosissime piccole emorragie cutanee.

Eseguendo una puntura, con ago di Frank, al lobulo dell'orecchio si constata che il tempo di stillicidio è notevolmente prolungato (un'ora circa).

Tempo di coagulazione in vitro è pressochè normale (7').

Ponendo in una provetta sterile del sangue estratto da una vena dell'avambraccio si nota che il coagulo che si forma in tempo normale è aderente anche dopo 24 h. alle pareti della provetta senza alcun accenno a retrazione.

Globuli rossi 1.650.000; globuli bianchi 8.200; piastrine 28.000; emoglobina: 50 %; v. g. 0.66.

Formula leucocitaria: Neutr. 60 %; Mon. 10 %; Linf. 30 %; Eosin. 0.

Nei preparati colorati: Anisocitosi, Poichilocitosi, Policromatofilia, Normoblasti, Policromatofili, pochissime piastrine, poco colorate e gigantesche.

Il giorno dopo l'ingresso in Ospedale, continuando l'epistassi, viene praticato un tamponamento nasale rimosso il giorno dopo.

Il 1° luglio l'epistassi cessa completamente, le condizioni del paziente vanno leggermente e gradatamente migliorando.

Il giorno 21 luglio, dopo un mese cioè di degenza, senza alcuna causa si ha nuova e abbondante epistassi per la quale si deve ricorrere al tamponamento. L'emorragia si ripete con periodi di intervallo di uno o due giorni fino all'8 agosto, anemizzando nuovamente il paziente.

Durante tutta la degenza, tanto nei periodi di emorragia, quanto nei periodi intervallari il paziente presentò su vari punti del corpo chiazze ecchimotiche delle quali non sempre ci fu possibile scoprire la causa.

Praticammo ricerche sulla crasi sanguigna e sulla labilità vasale anche nei periodi in cui il paziente non aveva manifestazioni emorragiche, fino al

giorno dell'uscita dall'Ospedale e cioè il 14 novembre 1926 (tre mesi dopo l'ultima abbondante epistassi).

Abbiamo riscontrato:

Prova del laccio (Weil) positiva.

Tempo di stillicidio sempre aumentato (il minimo ottenuto 40').

Tempo di coagulazione quasi normale.

Coagulo aderente alla provetta con pochissima retrazione.

Globuli rossi 5.300.000; globuli bianchi 8.000.

Le piastrine hanno dato il numero massimo di 65.000.

Nei preparati colorati la maggior parte delle piastrine appare di grandezza eccezionale (alcune raggiungono un'emazia) e di colorazione molto tenue.

Esaminato il paziente dopo circa un anno (maggio 1927) notiamo:

Nutrizione buona, colorito roseo, nulla all'esame degli organi interni.

Sulla cute degli avambracci, gambe e torace presenza di ecchimosi a grandezza varia, alcune rosso vivo, altre bluastre.

Il padre riferisce che il bambino in questo lungo periodo, cioè dal giorno in cui venne dimesso dall'Ospedale fino ad oggi, pur essendo apparentemente in ottime condizioni di salute ha avuto qualche lieve epistassi ed ha spesso presentato sul corpo delle ecchimosi provocate dai più piccoli toccamenti.

Pratichiamo di nuovo delle ricerche e troviamo:

Prova del laccio positiva. (Già dopo tre minuti di applicazione del laccio si nota la comparsa di numerosissime piccole emorragie cutanee).

Stillicidio prolungato (22').

La coagulazione avviene in tempo normale (4').

Il coagulo ha solo un lievissimo accenno alla retrazione e si notano in fondo alla provetta una quantità di emazie sfuggite tra le maglie della fibrina e sedimentatesi.

Infine il coagulo si ridiscioglie facilmente.

Globuli rossi 5.500.000; globuli bianchi 7.000.

Piastrine 80.000.

Nei preparati colorati: non forme immature della serie rossa o bianca, alcune piastrine gigantesche costituite di finissimo reticolo tenuemente colorato.

Caso II. — *Anamnesi.* — B. Armando, di anni 4. Genitori viventi e sani, eredità negativa per malattie emorragiche. Un fratello ed una sorella in buona salute. L'infermo è nato a termine da parto normale. Ha avuto allattamento mercenario fino a 12 mesi. Nessuna malattia esantematica. Vaccinato con esito positivo.

Nel marzo 1926 comparsa di un'eruzione a forma di piccole macchiette di porpora in corrispondenza dell'inguine. L'eruzione durò una settimana, indi scomparve del tutto. Nel maggio epistassi spontanea. Il 12 luglio eruzione di piccole macchie emorragiche sulla cute prima all'inguine e al dorso, poi a tutto il corpo. Non dolori articolari. Qualche giorno dopo dolore in corrispondenza dell'orecchio sinistro. Il 20 luglio viene ricoverato in Ospedale.

L'esame del paziente praticato al momento del suo ricovero in Ospedale da: condizioni generali scadute, lingua umida, a carico delle gengive piccola soluzione di continuo dalla quale esce sangue.

Sulla cute notansi numerose macchie emorragiche della grandezza da un grano di miglio a una grossa lenticchia disseminate al volto, torace, addome e arti: inoltre, specie sul dorso, nelle regioni inguinali e sugli arti, vaste ecchimosi di un color rosso-viola.

Micropoliadenia cervicale e inguinale.

Apparato respiratorio nulla.

Apparato circolatorio: cuore nei limiti, toni netti.

Addome trattabile, indolente; fegato e milza nei limiti.

Esame urina: albumina, zucchero, pigmenti biliari assenti. Urobilina traccie.

Wassermann, cutireazione alla tubercolina, negative.

Prova del laccio positiva.

Tempo di stillicidio aumentato (15').

Tempo di coagulazione normale. Irretrattilità del coagulo.

Globuli rossi 2.500.000; globuli bianchi 6.000; emoglobina: 70 %; Val. Glob. 0.71; piastrine 35.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 65 %; Linfociti 21 %; Mon. 14 %.

Nei preparati colorati presenza di piastrine gigantesche.

Un giorno dopo l'ingresso in Ospedale abbondante epistassi per la quale è necessario praticare un tamponamento. Le epistassi si ripetono a brevi intervalli per 15 giorni mentre le petecchie e le ecchimosi vanno scomparendo.

Il 4 agosto il paziente è in condizioni generali assai gravi per l'anemia intensa, il polso è frequente, 180, filiforme e molle.

Gli vennero entro questo periodo praticate delle iniezioni endomuscolari di sangue paterno con nessun risultato poichè le epistassi si ripeterono spesso nei giorni seguenti per tutto il mese di agosto.

Nel mese di settembre non si ebbero emorragie. Nell'ottobre qualche chiazzetta di porpora alle braccia ed alla faccia con qualche suffusione emorragica ai bordi della lingua.

Il 20 dicembre il paziente esce dall'Ospedale.

Le ricerche ematologiche praticate ripetutamente prima dell'uscita dall'Ospedale dettero:

Prova del laccio negativa.

Tempo di stillicidio aumentato (20-25').

Coagulo poco retratto, globuli rossi fino a 5.000.000.

Globuli bianchi 5.500.

Piastrine 100.000 (numero massimo ottenuto).

Nei preparati colorati si notano piastrine grandi alcune come un'emazia.

Caso III. — *Anamnesi.* — N. Giuseppina, di anni 5. Genitori viventi e sani, nessuna eredità di diatesi emorragica, padre modico bevitore. Tre fratelli in buona salute.

L'inferma è nata a termine da parto fisiologico, ha avuto allattamento materno. Ha sofferto di morbillo. Nessun'altra malattia degna di nota. La madre riferisce che da qualche tempo la bambina presentava sulla cute del corpo delle ecchimosi. Il 6 aprile 1927 ebbe improvvisamente scolo sanguinolento dalle gengive, due giorni dopo eruzione di porpora e comparsa sulla cute di numerose e vaste ecchimosi; mai febbre. Il 10 aprile viene ricoverata in Ospedale.

E. O.: nutrizione discreta, note di rachitismo (ginocchio valgo bilaterale, curva anteriore delle tibie, rosario, solco di Harrison, ecc.).

Polmoni, cuore nulla di notevole.

Fegato debordante circa un dito.

Milza impalpabile.

Su tutta la superficie cutanea numerosissime petecchie e vaste ecchimosi. Si notano inoltre delle piccole suffusioni emorragiche nella mucosa orale e nel palato. Non dolenzia alle articolazioni.

R. Wassermann e cutireazione alla tubercolina negative.

Esame delle urine: albumina, zucchero, pigmenti biliari assenti, urobilina traccie.

Ricerche ematologiche:

Prova del laccio positiva; prova del pizzicotto positiva.

Tempo di stillicidio (30'); tempo di coagulazione (10').

Globuli rossi 4.000.000; globuli bianchi 8.500.

Piastrine assenza completa.

Emoglobina 68 %.

Valore globulare: 0,85.

Formula leucocitaria: Neutrofili 65 %; Linf. 30 %; Mon. 5 %; Eosin. e basof. 0.

Nei preparati colorati si notano forme immature della serie rossa e bianca.

Quattro giorni dopo l'ingresso in Ospedale ematuria durata 3 giorni. Il 19 aprile le ecchimosi e le petecchie sono notevolmente ridotte, compare però improvvisamente rettorragia e il 22 dello stesso mese otorragia sinistra in seguito alla quale, per il ristagno di sangue sopravviene un'otite media nello stesso lato con febbre alta durata pochi giorni. Nei giorni seguenti si notano

nelle regioni anterolaterali dell'addome, vastissime ecchimosi con infiltrazione della cute circostante che appare dolente.

Durante la degenza in Ospedale la prova del laccio è risultata sempre positiva e il tempo di stillicidio prolungato.

L'8 maggio, dopo soli dieci giorni che la paziente non presentava emorragie, viene, dietro richiesta dei parenti, dimessa dall'Ospedale.

L'esame del sangue praticato ci dette allora i seguenti risultati:

Prova del laccio negativa.

Tempo di stillicidio (25').

Piastrine 15.000.

Nei preparati colorati notiamo anche qui presenza di piastrine gigantesche costituite da fine reticolo tenuamente colorato.

Non ci dilungheremo nella discussione dei casi clinici simili tra loro e per dati anamnestici e per decorso.

In tutti e tre i casi ci troviamo di fronte a bambini affetti da diatesi emorragica con prevalenza alle emorragie (sia mucose che cutanee) del tipo spontaneo, diatesi, manifestatasi fin dai primissimi anni della vita, non ereditaria, non dipendente da infezioni acute o croniche, (Wassermann, cutireazione alla tubercolina, radioscopia del torace negative) quindi non sintomatica.

Le ricerche ematologiche ci hanno svelato in tutti e tre i pazienti i caratteri tipici delle porpore (labilità vasale, trombopenia, piastrine gigantesche e poco colorabili, irretrattilità del coagulo): inoltre queste stimmate vascolari e sanguigne di porpora sono nei nostri tre pazienti risultate sempre presenti, tanto nei periodi con manifestazioni emorragiche, quanto nei periodi intervallari.

Non si tratta quindi che di vere e proprie costituzioni, in dipendenza di una labilità permanente dei due sistemi, capillare e sanguigno, capaci di avere dei lunghissimi periodi di latenza alternati con periodi di manifestazioni emorragiche generalizzate o localizzate. Su questo terreno di labilità sanguigna e vasale costituzionale innumerevoli cause possono far scoppiare crisi emorragiche o purpuriche.

Escludiamo nei nostri casi facilmente l'emofilia, per la mancanza completa dell'ereditarietà, per la prevalenza delle emorragie spontanee e per le ricerche ematologiche che ci mostrano il chimismo di coagulazione normale.

BIBLIOGRAFIA

Bensaude e Rivet. Arch. Gener. de Médec., 24-1-1905.
Frank E. Berliner Klin. Woch., 3-10 maggio 1915.
Gallo. La Pediatria, n. 8, 1926.
Glanzmann. Iahrb. f. Kinderheilk., Bd. 88, 1918.
Kaznelson. Wiener Klin. Woch., 16 novembre 1916.
Maggiore. La Pediatria, n. 10, 1927.
Marin. Minerva Medica, n. 33, 1926.
Merklen-Wolf. Soc. Med. des hôpit., 13 nov. 1925.
Morawitz. Münch. Med. Woch., n. 38, 1926.
Nobecourt-Teissier. Soc. Med. des hôpit., 22 apr. 1910.
Roger-Widal-Teissier. Nuovo Trattato di Medicina, vol. IX.
Roskam. Presse Médicale, 21 nov. 1923.
Ritossa. La Pediatria, n. 12, 1926.
Sabatini. Policlinico, Sez. prat., n. 50, 1926.
Weil. Revue de Médicine, n. 2, 1920.
Id. Journal Médical Français, gennaio 1922.
Id. Journal des Praticiens, p. 258-275, 1922.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Studii sul midollo osseo nei malarici

per il dott. ARNALDO POZZI, assistente.

La legge ormai indiscussa che ogni accesso di febbre malarica induce una perdita rilevante di globuli rossi, fa sì che un'anemizzazione costante, per quanto transitoria nei casi lievi, sia sempre presente in ogni infezione malarica.

Fu Kelsch che per primo (1875) si occupò dell'argomento, il quale in seguito fu ripreso, dopo la scoperta del parassita malarico, da Dionisi, Bignami, Rossoni, Celli, ecc. I primi accessi di terzana maligna possono ridurre il numero delle emazie anche di 1 milione in un sol giorno, come pure 20-30 giorni di febbri malariche, anche non gravi, possono abbassare a circa 1 milione per mmc. il numero delle emazie.

Per ogni specie di febbre, la distruzione dei globuli rossi è più forte ai primi accessi di malaria che non nei successivi.

Così all'inizio dell'infezione, con reperto parassitario scarso, si ha febbre intensa e contemporaneamente si verifica forte diminuzione di emazie; nelle recidive la febbre è meno intensa in rapporto alla quantità dei parassiti e la diminuzione delle emazie è minore; infine in un terzo periodo si hanno parossismi piuttosto leggieri ed isolati con scarse o non rilevabili perdite di sangue.

I globuli bianchi pure subiscono una diminuzione di numero, a volte fors'anche in proporzioni maggiori di quelli rossi, mentre l'emoglobina diminuendo parallelamente ai globuli rossi, fa sì che il V. G. nell'anemia malarica rimane pressochè normale.

Se però le numerose osservazioni dei vari autori sono concordi per dedurre che la perdita dei globuli rossi è in stretta dipendenza della specie parassitaria, non esiste identica armonia per ammettere un rapporto costante tra il numero dei parassiti che si riscontrano nel sangue circolante e la distruzione accessuale delle emazie. Mentre secondo Dionisi infatti, le perdite, almeno nei primi accessi, sarebbero in rapporto al numero dei parassiti presenti nel circolo, per la maggior parte degli autori invece non esiste alcun rapporto tra numero dei parassiti ed intensità di anemizzazione.

Disparità di opinione vi è pure riguardo all'influenza che sull'anemia hanno le varie forme parassitarie. Dionisi avrebbe dimostrato che l'azione di quelle semilunari è nulla, mentre Rowley Lawson sostiene che le semilune distruggono una grande quantità di ritrociti, trasportandosi da un globulo rosso all'altro.

Avvenuta la distruzione globulare, il midollo osseo cerca subito di riparare alle perdite subíte, senonchè la riparazione è varia nei vari individui, a seconda dell'età, della robustezza, ecc., ma in special modo, per il processo riparativo, ha grande importanza, la qualità dell'infezione e la durata di questa.

Una riparazione relativamente rapida si ha nelle infezioni miti e piuttosto recenti (Dionisi) tanto da essere, dopo 1-2 giorni, appena rilevabili le traccie dell'anemia accessuale; nelle febbri gravi invece Dionisi ha osservato il ripristino del sangue solamente dopo 3-4 giorni e talvolta anche dopo 8-10 giorni.

Nell'intervallo, il numero delle emazie rimane immutato o continua a diminuire lentamente.

Il movimento riparatore, lento all'inizio, si fa in seguito più rapido ed intenso: esso però non procede in modo uniforme, ma presenta, a sbalzi, delle vere *crisi ematoblastiche,* che portano in circolo normoblasti più o meno numerosi.

Schilling in casi recenti ha veduto insorgere l'anemia e poi, terminato l'accesso, diminuire con un ripristino completo dei valori normali, tanto da pensare che il midollo può riparare rapidamente le perdite iniziali.

La rigenerazione a volte può anche essere rapidissima e Turk avrebbe trovato, in una settimana, un aumento di 1.925.000 globuli rossi e 26 % di Hb.

Senonchè accade che mentre si svolgono i processi riparatori, insorgono, a scadenza più o meno prossima, altri accessi febbrili e le conseguenze della distruzione si rinnovano. Ogni volta i danni sono meno considerevoli, ma poichè gli organi sanguificatori vengono a risentire sempre più degli effetti deleteri della malaria, risulta che essi diventano meno alacri e, nonostante che le perdite siano riparate durante la apiressia, si determina generalmente uno *stato anemico.* Nelle infezioni malariche benigne e talora, ma più raramente, anche nelle maligne, se gli attacchi febbrili non sono numerosi ed i periodi apirettici sono lunghi, lo stato anemico è lieve e transitorio ed anzi si possono vedere infermi, ben nutriti e curati con i preparati di ferro, migliorare progressivamente e tornare ad avere la stessa quantità di emoglobina, pur continuando, a lunghi intervalli, gli accessi febbrili.

Pierpoint, a questo proposito, avrebbe notato che l'anemia può anche mancare completamente, quando si tratti di individui robusti e ben nutriti.

Ma non sempre le cose procedono in questa guisa, poichè a volte lo stato anemico non solo persiste, malgrado la cessazione degli attacchi febbrili, ma anzi tende progressivamente ad aggravarsi. Tali stati anemici, *autonomi,* per-

chè continuano dopo scomparsa l'infezione, si possono avere tanto nella malaria acuta che nella cronica, e da Bignami sono stati chiamati *anemie secondarie postmalariche*. Bignami e Dionisi anzi, hanno potuto distinguere, fra queste anemie secondarie postmalariche, vari tipi a seconda del decorso clinico e dei diversi reperti ematologici.

In un primo tipo, i sintomi subiettivi ed obiettivi sono quelli delle comuni anemie secondarie, mentre un secondo tipo è caratterizzato dal fatto che all'anemia malarica segue la forma clinica dell'anemia veramente perniciosa con decorso piuttosto rapido, senza però che l'esame del sangue dimostri la presenza di globuli rossi nucleati. L'esame anatomo-patologico ne dà la ragione, perchè il midollo delle ossa lunghe è completamente giallo ed anche il midollo delle ossa corte e piatte, è povero di ematoblasti, in guisa che non solo manca neoformazione di midollo ematoblastico, ma il midollo, normalmente funzionante nell'adulto, si atrofizza.

In una terza forma di anemia, infine, anche perniciosa e progressiva, si ha l'andamento clinico dell'anemia perniciosa ed il reperto del sangue, oltre alla diminuzione notevole dei globuli rossi, dimostra eritrociti di volume normale e più grandi del normale che si colorano diversamente dai globuli rossi normali globuli rossi nucleati, prevalentemente ed anche esclusivamente megaloblasti. Il midollo osseo presenta quell'alterazione, da molto tempo riconosciuta, che per le sue particolarità, fu da Ehrlich chiamata degenerazione megaloblastica.

Per Marchiafava e Bignami quest'anemia perniciosa non può attribuirsi direttamente ed esclusivamente alla malaria, poichè essa segue all'infezione, mentre, secondo questi autori, deve essere presa in considerazione la cooperazione di altri vari fattori, per ora in gran parte sconosciuti.

Coda (1921) però ha descritto due casi, nei quali l'anemia perniciosa si era manifestata mentre era in atto l'infezione malarica, e tale anemia sarebbe stata portata a guarigione con la sola cura chininica, il che starebbe a dimostrare invece un certo rapporto tra malaria e anemia perniciosa.

Il reperto ematologico degli anemici da malaria, secondo quanto è stato detto, può quindi mettere in evidenza alterazioni che sono varie e che dipendono sia dalla gravità dello stato anemico, sia dal tempo in cui è fatto l'esame e cioè, se subito dopo l'accesso, a distanza di esso o nei periodi di riparazione.

Marchiafava e Celli (1883) poterono notare nel sangue dei malarici, tanto nel periodo acuto che nella convalescenza, durante il periodo di riparazione, la presenza di globuli rossi nucleati, di macrociti e di globuli rossi che si colorano col bleu di metilene diversamente dal normale, ed interpretarono questi ultimi, come globuli rossi giovani che abbiano da poco perduto il nucleo.

Nei casi di anemia profonda sono i macrociti quelli che prevalgono, come pure si possono trovare anche poichilociti, il cui reperto però raramente ha l'importanza che presenta in altre specie di anemia.

Circa i globuli bianchi, esiste quasi sempre leucopenia, con un aumento relativo dei mononucleati, specie dei mononucleati grossi.

Generalmente nella malaria si parla di indice Hb basso ed i casi leggieri stanno quasi sempre al di sotto dell'unità. Nell'anemie malariche molto gravi però, l'indice Hb oscilla spesso intorno all'unità per arrivare nei casi cronici gravi e nei casi a tipo megaloblastico a valori emoglobinici superiori all'unità. Roger avrebbe trovato un tipo di anemia malarica perniciosiforme per il suo alto contenuto di Hb.

Se ora ci domandiamo quale sia la patogenesi di questi stati anemici gravi postmalarici, noi vediamo che le spiegazioni date dei diversi autori sono varie.

Per gli autori tedeschi l'anemia malarica potrebbe ritenersi come una anemia generale tossica, e a dimostrare l'effetto tossico, parlerebbe la presenza in circolo di normoblasti, dei non rari megaloblasti, con la distruzione del nucleo, con la picnosi.

Marchiafava e Bignami però contro l'ipotesi che i parassiti malarici producano durante la loro evoluzione una tossina globulicida, hanno fatto notare che non si rinvengono, nella malaria, quelle alterazioni delle emazie (degenerazione emoglobinica) che sono conseguenze costanti dell'azione della maggior parte, se non di tutti, i veleni del sangue.

Bignami inoltre ha richiamato l'attenzione sul fatto che il feto non viene a risentire danni da questa anemia postmalarica: infatti nei casi in cui avviene la morte, appare netto il contrasto fra i visceri fetali riccamente sanguificati e quelli invece della madre profondamente anemici, con le lesioni caratteristiche dell'infezione da poco scomparsa. Tali fatti dunque parlerebbero contro l'ipotesi dell'origine tossica di queste anemie, a meno che non si ammettesse che, se esiste questo veleno anemizzante, esso non riesce a turbare l'ematopoiesi del feto e a ledere le emazie fetali.

In seguito si è pensato che tali anemie potessero essere dovute all'azione di sostanze emolitiche, e De Blasi, Zoia, ecc. credono all'effetto delle emolisine e delle antiemolisine, mentre moltissimi altri ricercatori non le hanno poute constatare.

Bourges avrebbe osservato, in un vecchio malarico con infezione tifosa, un'anemia particolarmente grave che parlava per la presenza di un processo emolitico; infine altre ricerche sierologiche dimostrano importanti modificazioni della composizione del sangue.

Benhmont, Bert, Jakie hanno dimostrato l'ipersaturazione del sangue con l'urea, la quale da 0.27-0.52 nei casi ad andamento buono, può giungere fino a 1,3-2,7 nei casi sfavorevoli. Crespin e Begner, infine, hanno ritenuto come causa dell'anemizzazione una generale diminuta resistenza degli eritrociti ed in 20 casi poterono constatare una spiccata autoemolisi. Duperez e Obrenovic hanno confermato tale reperto nel 58 % dei casi.

Ora, da quanto è stato detto, si può osservare come la maggioranza degli AA. ha ritenuto che lo stato anemico, che segue in molti casi alle infezioni malariche maligne, fosse legato e a proprietà tossiche del parassita malarico e alla formazione di sostanze emolitiche, ipotesi queste che venivano suggerite dalla nessuna proporzione fra numero dei parassiti ed intensità di anemizzazione.

In realtà però a nessun autore è riuscito di dimostrare queste ipotesi e le anemie che si osservano nel corso dell'infezione malarica, attendono ancora oggi una spiegazione che sia fondata sull'osservazione di fatti.

Ricerche personali.

A tutti è noto che qualunque stato anemico ad andamento cronico ha la sua ragione di essere in alterazioni del midollo osseo. Da ciò quindi, sorse in noi spontanea l'idea che per cercare di studiare la patogenesi di queste speciali anemie, si dovesse appunto eseguire uno studio morfologico del midollo osseo, il quale è stato da noi saggiato per mezzo di biopsie, eseguite a volte sulle costole, a volte sul condilo interno della tibia. Dobbiamo però subito premettere che la speciale natura delle ricerche e la difficoltà della tecnica, non ci hanno permesso di fare un grande numero di osservazioni: solo quattro pazienti infatti sono stati sottoposti alle nostre indagini.

Lo strumento essenziale è costituito da un minuscolo trapano a corona di 5 millimetri di diametro e a finissima dentellatura. È utile l'aggiunta di una guida centrale a punta di trivella, sporgente 2-3 millimetri.

Un bisturi e uno straccaperiostio completano l'armamentario. Si prepara la pelle come per le comuni operazioni chirurgiche: quindi con anestesia locale, si pratica un'incisione lunga 5-6 cm. col centro in corrispondenza della costola e dell'estremità prossimale della tibia; si approfondisce il taglio fino al piano osseo, si asporta col trapano un dischetto del tavolato osseo anteriore, praticando così una breccia più che sufficiente per prelevare il materiale per gli strisci. Non resta quindi che chiudere la ferita che in pochi giorni guarisce.

Gli esami morfologici del sangue periferico sono stati sempre eseguiti nel medesimo giorno in cui veniva praticata la biopsia midollare, e ciò al fine di poter far meglio lo studio comparativo.

Facciamo seguire le storie cliniche dei nostri infermi.

OSSERVAZIONE I. (*Malaria acuta primitiva*).

S. Giovanni, di anni 50, contadino. Nulla anamnesi famigliare. Nato a termine, normali i primi atti fisiologici. Fin dall'età di 12 anni ha cominciato a lavorare la terra, assoggettandosi anche a lavori faticosi, nutrendosi però sempre a sufficienza. Sposato a 27 anni con donna sana, queste ebbe 12 gravidanze condotte a termine, ma di tale numerosa figliolanza, solo 5 tuttora vi-

venti, essendo gli altri morti in tenera età e per affezioni varie, di cui il paziente non sa precisare la natura. Da 15 anni il paz. vive a Castel di Guido (Roma) ed ha sempre goduto buona salute, senza mai sottoporsi, durante la stagione estiva, a nessuna cura chininica. Solo nel 1923, ebbe per circa una diecina di giorni, elevazioni febbrili, non precedute da brivido, che cessarono senza che il paziente avesse fatto una regolare cura chininica. In seguito è stato sempre bene fino al 15 agosto 1927, quando, mentre, di mattina, cavalcava per la campagna romana, fu colto improvvisamente da intenso brivido e da malesere generale. Sceso da cavallo, si avvolse nel mantello e si mise sotto un albero, ma ben presto si accorse che il malessere generale aumentava e perse la conoscenza.

Da allora, fino al momento dell'ingresso in Ospedale, avvenuto la notte dello stesso giorno, il paziente non sa fornire alcun altro dettaglio.

Il 16 mattina viene accolto in Clinica.

E. O. — Al momento dell'ingresso in Clinica il paz. si presenta profondamente abbattuto. Le condizioni generali sono gravi. Sensorio obnubilato.

Costituzione scheletrica regolare. Mancanza di tre dita della mano sinistra, asportate in guerra, per ferita da scheggia di granata.

Non risponde quasi affatto alle ripetute interrogazioni. La temperatura è alta (circa 39°), il polso ritmico, ma frequente e a bassa pressione.

Masse muscolari flaccide ed ipotoniche. Colorito della cute bruno scuro. Mucose visibili intensamente pallide. Lingua asciutta coperta da densa patina biancastra. Dentatura in parte guasta. Nulla a carico del retrobocca, del collo e della tiroide.

Torace: nulla si rileva di importante. *Cuore*: nei limiti fisiologici. All'ascoltazione i toni sono deboli lontani. 1° tono accompagnato da soffio lieve, dolce alla base ed alla punta. Addome: poco trattabile, alla palpazione si provoca dolore in tutti i suoi quadranti. *Fegato*: si palpa il margine inferiore a due dita dall'arco costale. *Milza*: in alto VIII spazio, in basso si palpa ad un dito dall'arcata costale.

Esame del sangue per la malaria: numerosi anellini di terzana maligna.

Eame del sangue morfologico:
Hb. 50.
Glob. rossi 2.780.000.
Glob. bianchi. 4.000.
Piastrine 220.000.
Formula leucocitaria:

Polinucleati neutr. . . .	50
» eosin. . . .	1
» basof. . . .	1
Linfociti	24
Monociti	4

Formula midollare (mid. della tibia):

Normoblasti	35 %
Cellule granulose . . .	45 %
Cellule indifferenziate .	20 %

Si vedono numerosi fibroblasti, cellule di grasso, cellule endoteliali.

Esame urine: reaz. alcal. peso spec. 1014. Alb. traccie evidenti. Pus assente. Glucosio ass. Sangue ass. Indacano traccie. Urobilina ass. Urea 13.79 %. Cloruri 6.03 %.

Sedimento: qualche emazia, molti cristalli di triplofosfato ammoniacomagnesiaco, fosfati amorfi.

Reazione di Wassermann: negativa.

OSSERVAZIONE II. (*Malaria acuta primitiva*).

C. Antonio, anni 13, contadino. Genitori viventi e sani. La madre ha avuto 6 gravidanze condotte a termine. Quartogenito, nato da parto eutocico, i primi atti fisiologici si sono compiuti normalmente. Non ricorda di aver

sofferto i comuni esantemi dell'infanzia. Fin dall'età di 6 anni ha sempre abitato in luoghi compresi nelle zone malariche. Da tre anni vive a Lunghezza (Roma). È stato ciò nonostante sempre bene fino all'età di 9 anni, epoca in cui quasi improvvisamente fu colpito da forte dolore in corrispondenza della base emitorace destro, cui seguì elevazione di temperatura (circa 40°). Ricoverato in Ospedale, fu diagnosticata una polmonite crupale, che decorse però normalmente ed il p. dimesso dall'Ospedale, sotto la guida del padre, incominciò a lavorare in campagna, sottoponendosi anche a qualche lavoro faticoso.

Da allora ha goduto sempre buona salute fino ad un mese fa. Trovandosi al lavoro, verso sera, avvertì malessere generale, cefalea intensa e forte brivido. Poco dopo insorse febbre che andò aumentando sempre più fino a raggiungere in breve i 40°. La febbre continuò invariata per tutta la notte e solo il mattino dopo rimise insieme a profusa sudorazione.

Il giorno seguente, quasi alla stessa ora, si ripetè l'attacco febbrile, con i medesimi caratteri del precedente, ma durò solamente 2-3 ore.

Un sanitario consultato, iniziò subito la cura chininica (per os), ma gli attacchi febbrili, sempre a giorni alterni, continuarono ad insorgere ugualmente e con i caratteri descritti. Frattanto il p. si accorgeva che andava sempre più diminuendo di forze, divenne anche intensamente pallido e per tali disturbi chiese senz'altro il ricovero in Ospedale.

Entra in Clinica il 5-VIII-1927.

E. O. — Costituzione scheletrica regolare, masse muscolari ipotoniche, pannicolo adiposo scarso, colorito della cute del viso e del corpo pallido, mucose visibili scarsamente irrorate. Non cicatrici, non edemi.

Sensorio integro, decubito indifferente.

Lingua umida, dentatura sana. Nulla a carico del retrobocca, della tiroide, del collo.

Torace simmetrico, regolare, si espande bene ed ugualmente in entrambi le metà. Fosse sopra e sottoclavicolari evidenti, sopra e sottospinose appena accennate. Angolo del Louis appiattito. Apici alla stessa altezza a livello della prominente, basi a 4 dita dall'angolo scapolare. Fremito vocale tattile ben conservato. Non modificazioni di suono alla percussione comparata. Murmure vescicolare normale.

Cuore. Pulsazione diffusa 2°-3°-4° spazio intercostale. Non bozza precordiale. Con la palpazione la punta si avverte in corrispondenza del V spazio intercostale sull'emiclaveare. Limite destro e sinistro nei confini normali. All'ascoltazione 1° tono alla punta leggermente impuro, 2° tono polmonare rinforzato.

Addome di forma globosa, trattabile, indolente, senza liquido. *Fegato* in alto margine superiore VI costola, in basso si palpa a 2 dita dall'arcata costale di consistenza normale.

Milza: in alto VII, spazio lungo l'ascellare media, in basso si palpa a 2 dita dall'arco indolente e di consistenza aumentata.

Nulla a carico del sistema nervoso.

Esame del sangue per la malaria: anelli di terzana maligna.

Eame del sangue morfologico:
Hb. 35.
Glob. rossi 2.100.000.
Glob. bianchi 4.000.
Piastrine 190.000.
Tempo di emorragia 3 m'.
Formula leucocitaria:

Polinucleati	neutr. . . .	56
»	eosin. . . .	0
»	basof. . . .	0
Monociti		10
Linfociti		34

Formula midollare (mid. costale):

Normoblasti	45 %
Cellule granulose (mielociti polinucleati) . .	37 %
Cellule indifferenziate .	18 %
Linfoidociti, mieloblasti, cellule giganti, linfociti.	

Esame urine: reaz. acida, p. s. 1015. Almumina tracce. Pus assente. Gluc. ass. Acet. ass. Acid. diac. Sangue ass. Pigm. bil. ass. Indac. + Urobilina + + + Urea 16.30‰. Cloruri 11.02 %.

Sedimento: Qualche leucocito, urati amorfi, cellule delle basse vie urinarie.

Reazione di Wassermann: negativa.

OSSERVAZIONE III. (*Malaria acuta grave recidivante*).

C. Armando, di anni 19, meccanico. Anamnesi famigliare negativa. Terzogenito, sviluppatosi normalmente. Non ricorda di aver sofferto nell'infanzia le comuni malattie esantematiche.

Dall'età di 12 anni vive in Monte di Leva (zona malarica) lavorando da aiutante meccanico.

Il p. dice che all'età di 15 anni, durante l'estate, ebbe per circa un mese febbri che insorgevano con brivido e rimettevano con abbondante sudorazione. Gli attacchi però erano irregolari e non si accompagnavano mai a speciali disturbi. Prese saltuariamente del chinino e le febbri scomparvero. L'anno dopo però, durante la stagione estiva, il p. ebbe nuovamente attacchi febbrili, a giorni alterni, che durarono quasi due mesi, intervallati da circa 20 giorni di completa apiressia. Anche questa volta il paz. dice di aver fatto cure chininiche, ma sempre con molta irregolarità, anche perchè, non essendo le elevazioni febbrili molto alte, egli si recava ugualmente al lavoro.

Ha goduto in seguito buona salute fino al gennaio 1927, epoca in cui si ammalò di polmonite crupale, per cui rimase in letto circa un mese. Tornato al lavoro, dopo pochi giorni, cominciò ad avvertire senso di malessere generale, astenia, forte cefalea. Messosi in letto ebbe quasi improvvisamente forte brivido di freddo, cui seguì febbre che raggiunse circa 38° e che si continuò invariata per tutta la giornata. Nei giorni seguenti la febbre, con piccole oscillazioni, continuò ad essere sempre abbastanza elevata, per cui il paziente decise di ricoverarsi in Ospedale. Fu diagnosticato tifo addominale e, dopo 2 mesi, fu dimesso guarito. Da allora il paziente è stato sempre bene fino ai primi del mese di agosto del corrente anno, quando di mattina, mentre era intento al lavoro, quasi improvvisamente avvertì malessere generale, nausea, senso di peso all'epigastrio e brivido intenso. Postosi in letto, i disturbi si attenuarono, ma la notte stessa insorse febbre, preceduta da brivido scuotente, e accompagnata da forte cefalea e profonda astenia. La mattina dopo chiese ricovero in Ospedale ed il giorno 12 agosto 1927 il malato entra in Clinica.

E. O. — Costituzione scheletrica regolare, stato di nutrizione discreto, sanguificazione scaduta. Decubito supino. Sensorio non completamente integro, poichè risponde alle domande a stento e con fatica. Temperatura 38.8°. Polso frequentissimo a bassa pressione. Lingua asciutta. Dentatura sana. Nulla a carico del faringe e del collo. *Torace* di forma normale, fosse sopra e sottoclavicolari appianate. Apici alla stessa altezza a livello della prominente. Basi a 4 dita dall'angolo scapolare abbastanza mobili. Suono chiaro polmonare su tutto l'àmbito alla percussione comparata. All'ascoltazione numerosi ronchi e sibili, specialmente nella metà sinistra. Rantoli a medie bolle alla base di destra.

Cuore nei limiti fisiologici: all'ascoltazione toni leggermente velati alla punta, normali sugli altri focolai.

Addome globoso, trattabile, indolente. Il fegato si palpa a 2 cent. al di sotto dell'arcata costale, aumentato lievemente di consistenza. Superiormente

si trova al margine superiore della VI costola lungo la mammillare. Milza in alto VIII costola lungo l'ascellare media, in basso si palpa ad un dito e mezzo dall'arcata costale indolente.

Esame del sangue per la malaria: numerosi anellini di terz. maligna.

Eame del sangue morfologico:
Hb. 82.
Glob. rossi 4.200.000.
Glob. bianchi 5.000.
Piastrine 130.000.
Tempo di emorragia 2 1/2 m.'
Formula leucocitaria:

Polinucleati neutr. . . .	53
» eosin. . . .	1
» basof. . . .	0
Monociti	6
Linfociti	40

Formula midollare (mid. costale):

Normoblasti	10 %
Cellule granulose . . .	10 %
Cellule indifferenziate .	80 %

Esame urine: Reazione acida, peso spec. 1022, alb. traccie minime. Urobilina presente. Indacano tracce. Acido diacetico ass. Acetone assente. Pus assente. Pigm. bil. assenti. Urea 32.60 %. Cloruri 1.27 %.

Sedimento: pochi leucociti, numerosi carbonati, cellule delle basse vie, urati amorfi.

Reazione di Wassermann: negativa.

OSSERVAZIONE IV. (*Malaria cronica*).

M. Giovanni, di anni 41. Casellante ferroviario. Negativa l'anamnesi famigliare. Afferma di non aver sofferto i comuni esantemi infantili e di essersi sviluppato normalmente. A 14 anni cominciò a lavorare la campagna, vivendo in zona malarica (Piperno) in abitazione sana, ma non protetta da reticelle.

Il p. è stato sempre bene fino all'età di 22 anni, epoca in cui mentre risiedeva a Ninfa (località sita nelle vicinanze di Cisterna (Roma), ebbe per circa 40 giorni febbri irregolari, di modica entità, che insorgevano con brivido e rimettevano con sudore. Fece cure chininiche e le febbri scomparvero. A 24 anni sposò donna apparentemente sana, dalla quale ha avuto 9 figli.

A 25 anni (1910) trovandosi a Sermoneta, nel mese di maggio ebbe attacchi febbrili, preceduti da brivido, distanziati da 2 giorni di apiressia. Malgrado le cure chininiche praticategli in Ospedale, la febbre continuò ad insorgere, sempre con i medesimi caratteri, per altri due mesi, dopodichè cessò e solo 2 anni dopo ricomparve, insorgendo però questa volta a giorni alterni e seguìta da abbondante sudorazione. Il paz. si ricoverò di nuovo in Ospedale e vi rimase degente per circa 3 mesi. In seguito il paz. è stato bene per tre anni consecutivi, duranti i quali, nella stagione estiva, faceva cure chininiche, ma nel 1915 e poi nel 1918, il paz. ebbe di nuovo attacchi febbrili, ogni volta per circa un mese. Da quest'epoca il paz. ha cominciato ad avvertire senso di peso all'ipocondrio sinistro, che a volte difficoltava anche la deambulazione, e forte malessere generale. Fattosi visitare, gli fu riscontrato notevole ingrandimento della milza, per cui gli consigliarono di fare delle irradia-

zioni, che il paz. fece (circa 30) ed afferma che la splenomegalia si ridusse notevolmente.

Dal 1918 al 1925 il paz. ha goduto sempre ottima salute, senza mai avere più accessi febbrili, pur vivendo sempre a Sermoneta e non prendendo chinino.

Nel marzo 1926 però, trasferitosi a Piperno, ebbe nuovamente per qualche tempo scarse elevazioni febbrili, irregolari, non accompagnate da speciali fenomeni, durate per circa una ventina di giorni. Fece ancora cure chininiche e le febbri scomparvero, nè sono più ricomparse fino al giugno 1927. In tale epoca di bel nuovo insorge febbre, che insorgeva a giorni alterni, ma che difficilmente raggiungeva i 38°. Intraprese subito la cura chininica, e questa volta per iniezioni, ma malgrado ciò la febbre ha continuato a presentarsi sempre con gli stessi caratteri. Nel medesimo tempo il paz. si è accorto che la milza tornava ad aumentare progressivamente di volume, decise di ricoverarsi in Ospedale. Entra in Clinica il 18 luglio 1927.

E. O. — Costituzione scheletrica regolare. Nutrizione fortemente scaduta. Sensorio integro. Decubito indifferente. Edemi notevoli degli arti inferiori. Cute pallida, mucose visibili pallide. Lingua detersa. Dentatura sana. Nulla a carico del retrobocca. Nulla a carico del sistema osseo. *Torace* tendente al cilindrico. L'emitorace sin. è più retratto del destro, evidenti le fosse sopra e sottoclavicolari a destra più che a sin. Scapole aderenti. Angolo del Louis sporgente. Apice sinistro lievemente abbassato rispetto a quello destro che trovasi all'altezza della prominente. Basi a 4 dita dall'angolo della scapola poco mobili. Su tutto l'àmbito toracico suono polmonare esagerato. Nulla di particolare all'ascoltazione. *Cuore* nei limiti. Toni netti senza rumori patologici. Addome svasato, tendente al batraciano, globoso, asimmetrico per abnorme prominenza della metà di sin. Non reticolo venoso superficiale. *Milza* in alto V costa sull'ascellare media, in basso si palpa a 3 dita al disotto dell'ombelicale trasversa, a superficie liscia, dolente. Sono nettamente apprezzabili le incisure. Altezza massima dell'organo cm. 41.

Fegato in alto V spazio sull'emiclaveare, il margine inferiore si palpa a 3 dita dall'arcata costale, leggermente dolente alla palpazione profonda, di consistenza aumentata.

Esame del sistema nervoso: negativo.

Eame del sangue: rarissimi anellini di terzana maligna.

Eame del sangue morfologico:

Hb. 86.
Glob. rossi 3.750.000.
Glob. bianchi 3.400.
Piastrine 200.000.
Tempo di emorragia 3 m'.

Formula leucocitaria:

Polinucleati neutr.	50
» eosin.	1
Linfociti	35
Monociti	6
Mieloblasti	1
Mielociti neutr.	5
Metamielociti neutr.	2

Formula midollare (mid. costale):

Normoblasti	25 %
Cellule granulose	25 %
Cellule indifferenziate	50 %

Esame urine: negativo.

Reazione di Wassermann: negativa.

*
* *

È noto come da numerose biopsie e prelevamenti del midollo osseo praticati subito dopo la morte, sia stato veduto che diversi sono gli aspetti che può presentare il midollo prelevato da uno stesso punto (per es. costale).

Durante la guerra, per opera di Schilling, furono fatti prelevamenti di midollo, subito dopo la morte, di persone sane e nonostante queste condizioni favorevoli si è veduto che il midollo osseo presentava ampie ed inaspettate oscillazioni di formula.

Facendo però una media dei risultati delle ricerche fatte, si può dire che il midollo osseo normale funzionante contiene nel suo parenchima:

Normoblasti	36.44 %
Granulociti (promielociti mielociti, polinucleati)	41.25 %
Eosinofili	2.91 %

Il 20 % circa delle cellule rimanenti è costituito da cellule non caratteristiche con reperto linfoide (emocitoblasti di Ferrata), da cellule giganti, da endoteli (emoistioblasti di Ferrata o istiociti di Aschoff), ecc.

Esaminando ora i protocolli delle nostre ricerche, possiamo vedere come queste ci forniscano subito dati di un notevole interesse. Esse infatti, in primo luogo, dimostrano la insufficienza degli esami ematologici per la comprensione di dette forme anemiche e, secondariamente, chiariscono il perchè, queste anemie, assai pertinaci e ribelli a tutte le cure, cedono invece facilmente alla cura chininica protratta. Inoltre esse ci rendono edotti delle trasformazioni che può subire il tessuto midollare per effetto del parassita malarico, quando esso venga a dimorare a lungo nel tessuto stesso.

Riguardo al primo gruppo (malaria acuta primitiva) dobbiamo dire che il midollo osseo ci ha dimostrato un quadro non molto lontano dalla norma e le differenze consistono in un aumento percentuale di elementi granulosi (metamielociti, mielociti) ed in un aumento pure percentuale nel quadro midollare (Schilling) degli elementi della serie rossa con figure di mitosi.

Nel secondo gruppo (malaria acuta grave recidivante in vecchio malarico) eseguita la biopsia dopo 3-4 giorni dalla scomparsa dello stato comatoso, è stato veduto che mentre il sangue periferico dava dei risultati quali abitualmente si sogliono ritrovare nei malarici acuti, e cioè lieve leucopenia, con marcata neutropenia, linfocitosi e marcata mononucleosi, il quadro midollare era nettamente differente dal quadro midollare fisiologico.

Come si può vedere infatti nella fig. 1, gli elementi granulosi sono ridotti ad un numero esiguo (circa l'8-10 %), mentre gli elementi sprovvisti di granuli con protoplasma basofilo, con nucleo voluminoso, provvisti di nucleoli (elementi che si possono classificare fra i mieloblasti e gli istiociti) raggiungono

la proporzione di circa il 80 % e fra essi sono frequenti, anche due per campo, le figure di mitosi.

La serie rossa è rappresentata da circa il 10 % di elementi nucleati in vario stadio di trasformazione, percentuale quindi inferiore alla metà del normale. Appare evidente dai preparati, una trasformazione del tessuto midollare, il quale mostra una tale prevalenza di grandi cellule immature, e che non giungono a maturazione, da ricordare il quadro leucemoide, quale reazione midollare eccezionale ad alcune forme di infezione acuta e grave. Se ne differenziano però perchè nel sangue periferico non si osserva alcuna manifestazione di tale metamorfosi midollare.

Nel terzo gruppo infine (malaria cronica con voluminosa splenomegalia) si sono potuti osservare due ordini di fatti (fig. 2):

1) la prevalenza di elementi a tipo mieloblastico, la maggior parte non granulosi, analoghi a quelli descritti nel quadro precedente con una percentuali di circa il 50 %.

2) un'abbondanza di elementi della serie rossa, alcuni quali regolari normoblasti, altri più voluminosi, ipercromici e che, per la più fine struttura nucleare, si avvicinano più al megaloblasto che al normoblasto.

Sono numerose le figure di cariocinesi che si osservano negli elementi della serie rossa.

Dalle descrizioni fatte del midollo nell'anemia da malaria cronica, risulta dunque che il tessuto midollare è ben ricco di cellule, ma queste per buona parte, circa i due terzi, non appartengono nè a cellule della serie rossa nè a cellule della serie bianca. Sono, come si è visto, cellule indifferenziate, che non andando a maturazione non passeranno mai nel torrente circolatorio. Le cellule che diverranno globuli rossi o globuli bianchi sono invece presenti in questo midollo in esigua proporzione.

Queste constatazioni valgono perciò a chiarire, almeno in parte, i reperti ematologici nella malaria cronica.

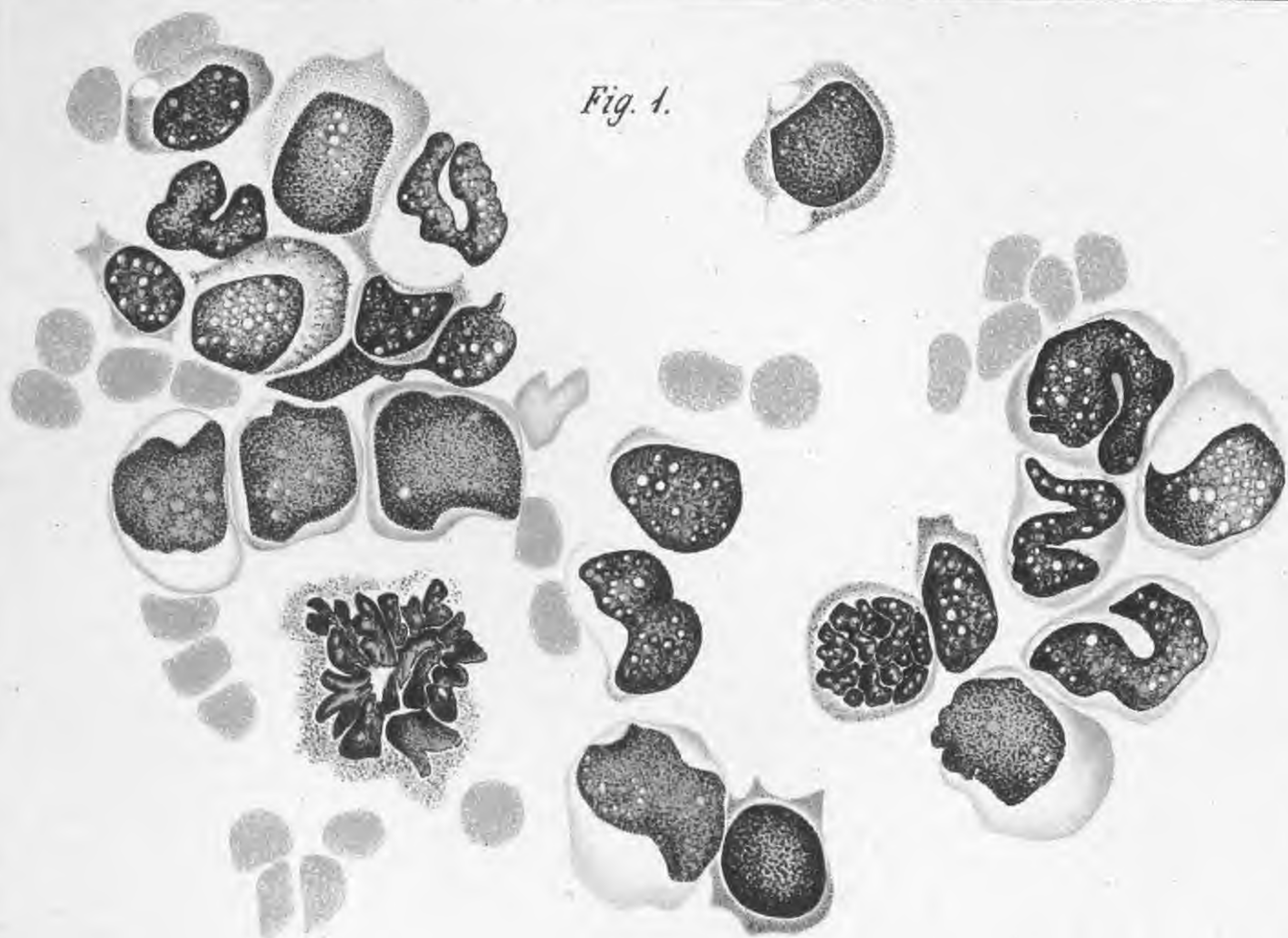
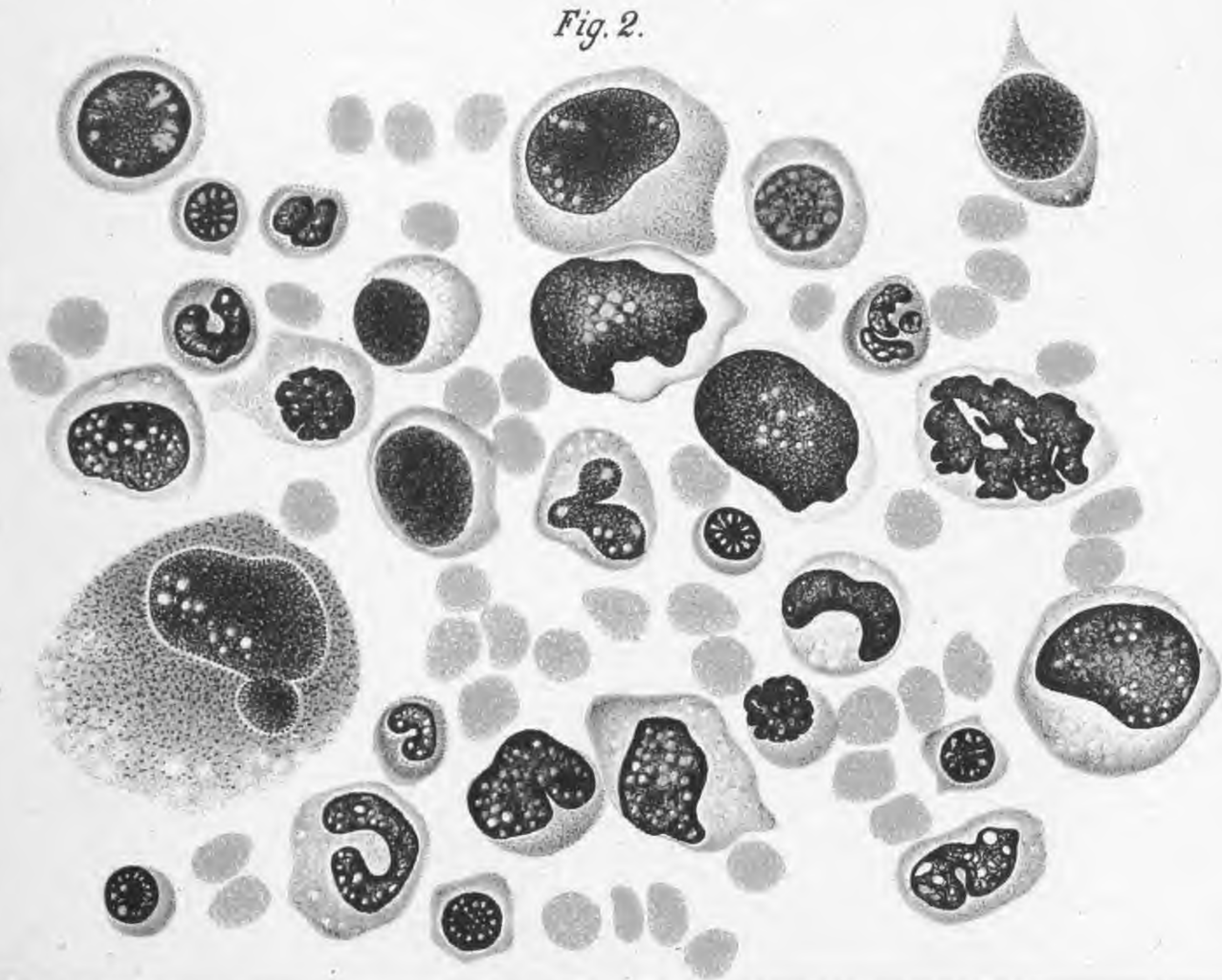
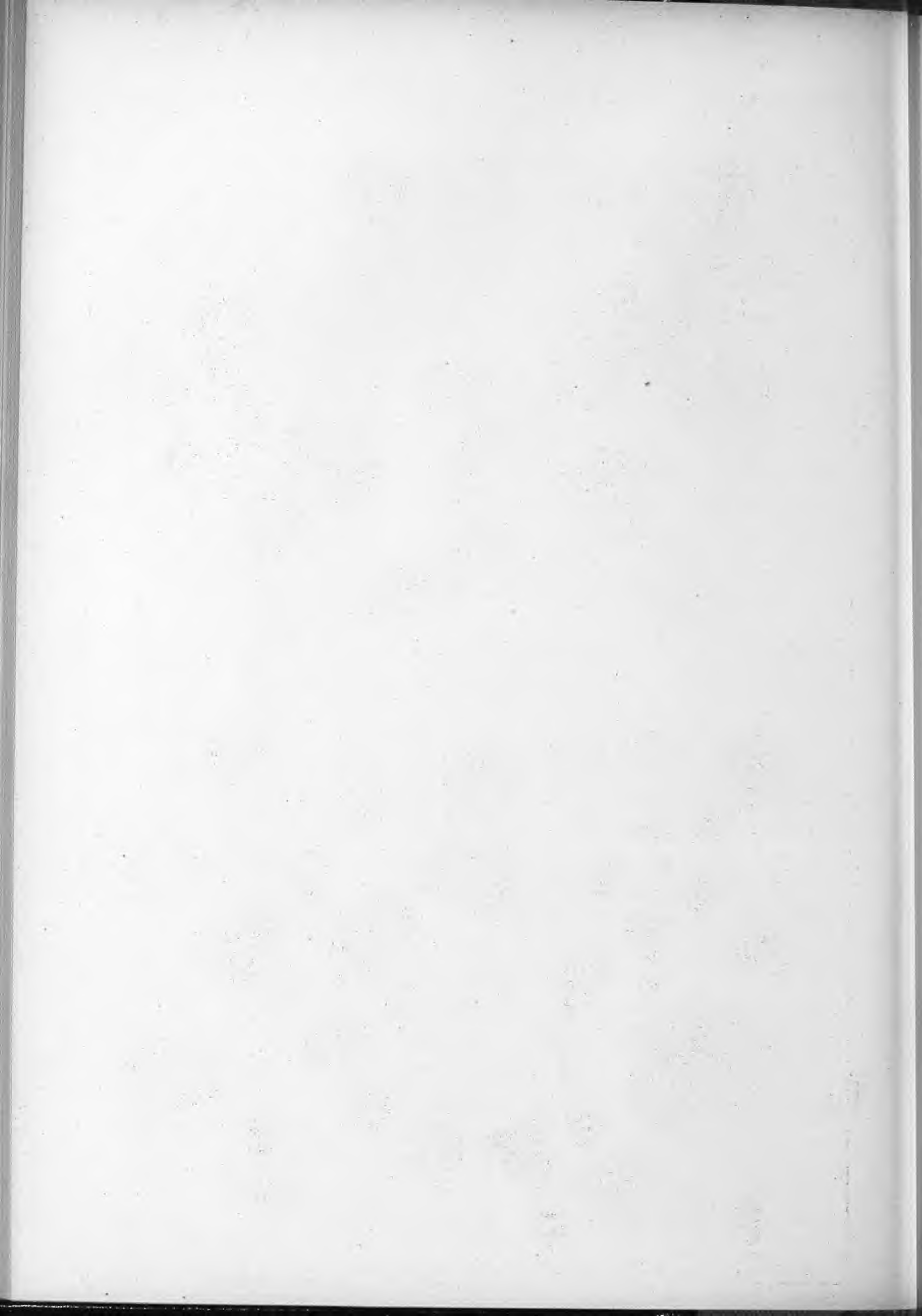
CONCLUSIONI.

In base dunque alle nostre ricerche, dopo quanto è stato sopra esposto, noi possiamo trarre le seguenti conclusioni:

1) nelle forme croniche e gravi di anemia malarica, non vi è corrispondenza fra reperto ematologico ed alterazioni morfologiche del midollo osseo, ragione per cui si può osservare nel midollo osseo un'abbondante accumulo di cellule immature o indifferenziate, senza che di esse vi sia traccia nel sangue periferico;

Fig. 1.

Fig. 2.

Stabilimento lit. Casetti - Roma. *Camplani dis.*

2) nell'anemia cronica malarica lo studio del midollo osseo rende conto delle condizioni del sangue periferico, in quanto il midollo osseo è povero di globuli rossi e di normoblasti in via di normale evoluzione;

3) la presenza costante e talvolta abbondante di pigmento malarico, di parassiti malarici, fa comprendere come ad essa si possa attribuire la trasformazione del midollo osseo, in quanto questo è sede del parassita e subisce le conseguenze della sua evoluzione e del suo ricambio;

4) l'osservazione terapeutica che solamente la cura protratta del chinino può guarire siffatte anemie, appare, infine, nettamente spiegata.

BIBLIOGRAFIA.

ASCOLI V. *La Malaria.* Unione Tipogr. Editr. Torin., 1915.

BIGNAMI e DIONISI. *Le anemie postmalariche e le anemie tossiche sperimentali.* Atti XI Congresso Internazionale di Medicina.

BIERFREUND. Arch. f. Klinik Chirur., Vol. XLI.

BLEMENTHAL. Deuth. Arch. für Klin Med., Vol. XC, 1907.

CECOCI A. *Intorno all'anemia P. P.* Riv. Crit. Clin. Med., 1920.

CODA M. *Anemia perniciosa e malaria.* Policlinico, Sez. Med., 1921.

FERRATA A. *Le emopatie.* Soc. An. Lib. Ital., Milano.

GHIRON M. *Le malattie del sangue.* Pozzi, Roma, 1928.

GUALDI e MONTESANO. Cit. da ZIEMANN. *Malaria.* Handbuch der Tropenkrankeiten di Mense, Vol V.

MANNABERG. Citato da ZIEMANN.

MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *L'infezione malarica.* Vallardi, Milano, 1902.

NAEGELI. *Blutkrankheiten.* Leipzig, 1912.

PAISSEAUX et LEMAIRE. *L'anémie dans le paludisme primaire.* Soc. Med. des Hôp., 1917, pag. 744.

RIEUX. *Anémie et paludisme.* Rev. de Médecine. Maggio 1922.

ROMBERG. Zeitschr. f. Tuberk., Vol. XXXIV, pag. 191.

ZIEMANN. *Handbuch der Tropenkrankeiten di Mense.* 2a ediz. Leipizig, F. A. Bart, 1927.

IV.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Pavia
diretto dal Prof. A. Ferrata.

Sulla presenza di cellule istioidi (emoistioblasti) nel sangue circolante della leucemia linfatica

per il prof. dott. Gabriele Goglia.

Ricerche recenti di Ferrata e Franco (1919), hanno dimostrato che nelle leucemie oltre le cellule immature dei parenchimi, nelle loro varie fasi morfogenetiche, e gli emocitoblasti, si trovano nel sangue circolante anche gli *emoistioblasti* (o *cellule istioidi*), cioè le cellule mesenchimatiche indifferenti del connettivo.

Però se la partecipazione degli emoistioblasti alla costituzione del sangue è un reperto generale costante nella leucemia granulocitica (Ferrata, Marcora, Cesa-Bianchi, Reitano, Sabrazès, Vasiliu, Pittaluga, ecc.); non è lo stesso per la leucemia linfocitica, in cui al contrario rappresenta un reperto meno frequente o per meglio dire raro.

Il primo a riscontrare ed a documentare in preparati di leucemia linfocitica la presenza di cellule istioidi è stato il Gasbarrini nel 1920; ulteriormente sono state osservate e descritte da Esposito (1923), L. Fontana, Sega (1926), sebbene il caso di quest'ultimo autore riguardi un paziente affetto da linfoadenosi subacuta eritroleucemica.

Essendo la casistica in proposito alquanto limitata, avendo avuto l'opportunità di studiare in clinica il sangue di un individuo affetto da leucemia linfatica cronica, in cui la particolarità del reperto ematologico era rappresentato dalla presenza di alcuni elementi istioidi, ho ritenuto non privo d'interesse, per la singolarità e rarità del reperto, riferire il caso esaminato.

Al. Giacomo, di anni 63, ortolano, da S. Cristina (Pavia).
Entrato il 29 marzo 1927 (Sala T., letto n. 26).

Anamnesi. — Nulla di notevole e degno di rilievo v'è nell'anamnesi famigliare. Il paziente assicura di essere stato sempre in buone condizioni di salute, se s'esclude un'infezione tifoide all'età di 30 anni e qualche attacco influenzale.

Verso la metà d'ottobre del 1926 s'accorse d'una intumescenza della grandezza d'un nocciuolo di pesca nel cavo ascellare di sinistra, mentre che in quello di destra c'erano una serie di noduli, di varie dimensioni.

Più tardi notò in altre parti del corpo, all'inguine ed al collo, un notevole aumento di volume di tutte le ghiandole. Quelle dell'inguine erano grosse quanto un uovo di piccione.

Le forze intanto diminuivano ogni giorno di più, mentre si manifestavano dolori vaghi agli arti; mai ha avuto febbre. Tale stato però non im-

pediva al paziente di continuare ad attendere in certo modo alle sue occupazioni. L'astenia non era accompagnata ad anoressia, nè a turbe dispeptiche.

Il volume delle varie ghiandole, a dire dell'infermo, aumentò sino alla fine di febbraio corrente anno; verso i primi di marzo anzi notò un miglioramento generale, unitamente a diminuzione di volume delle ghiandole.

Bevitore modico, non fumatore. Nega malattie veneree.

Esame obbiettivo. — Individuo di costituzione scheletrica regolare; stato della nutrizione discreto; colorito della cute e delle mucose visibili d'un roseo-pallido.

All'esame del *sistema ghiandolare linfatico* colpisce l'aumento di volume delle ghiandole delle regioni sopraclavicolari, latero-cervicali, ascellari, inguinali e sottomascellari, che sono di varie dimensioni, da una nocciuola ad un uovo di piccione. Carattere comune è la loro spostabilità, l'assenza di qualsiasi dolenzia spontanea o provocata, la loro relativa durezza, l'integrità della cute di rivestimento, la mancanza di qualsiasi reazione dei tessuti circostanti. Mentre alla pressione delle ossa lunghe non si provoca dolore, viene invece a destarsi una certa dolorabilità a quella dello sterno.

Negativo l'esame dell'*apparecchio respiratorio;* quello dell'*apparato circolatorio* lascia rilevare: cuore aumentato di volume (a carico del ventricolo sinistro), ritmo di galoppo alla punta, accentuazione del 2° tono sul focolaio aortico.

Apparato digerente ed addome. — L'esame della cavità orale mostra un ingrossamento delle tonsille; l'addome è di forma regolare, simmetrico, non aumentato di volume, non vi sono marezzamenti venosi.

Il fegato, aumentato di volume, deborda dall'arcata costale di circa due dita trasverse; è a superficie liscia, uniforme, di consistenza normale.

La milza pure essa aumentata di volume è compresa nei seguenti limiti: in alto giunge all'VIII spazio intercostale; in basso deborda di appena un dito trasverso dell'arcata costale; nel suo limite destro tocca l'ascellare anteriore.

Reperto ematologico. — Globuli rossi 4,000,000; globuli bianchi 600,000; Emoglobina 0,70; valore globulare 0,80.

Formula leucocitaria:

Serie parenchimale. — In grande prevalenza sono i prolinfociti, linfociti maturi e linfoblasti.

Serie istioide. — Sono presenti *emoistioblasti tipici del tipo linfocitoide*, e cioè cellule piuttosto voluminose con protoplasma ampio, sottile, endotelioide, facilmente accartocciabile, irregolare nel margine, talvolta muniti di prolungamenti pseudopodici, leggermente basofilo ed in genere privo di granuli; il nucleo è unico rotondeggiante, fornito in genere di nucleoli e con una struttura reticolare piuttosto larga per quanto difficilmente presenti il tipico aspetto spugnoso degli emoistioblasti che si osservano nel sangue circolante degli individui affetti da mielosi leucemica cronica.

Questi elementi che differiscono per i caratteri protoplasmatici e nucleari dalle cellule della serie linfatica mature ed immature non sono molto numerosi.

Caratteristica della forma descritta di leucemia linfatica è la presenza nel sangue circolante di alcuni elementi a tipo istioide, che si presentano come quelli descritti dal Ferrata col nome di emoistioblasti. Le moderne vedute considerano l'emoistioblasto come elemento di derivazione mesenchimale, e come tale distribuito ovunque si ha connettivo; inoltre lo studio degli elementi emoistioblastici documenta che le cellule descritte come istioidi nel sangue circolante si identificano in base al loro polimorfismo spiccato, al vo-

lume per lo più assai grande, ai caratteri nucleari, all'aspetto endotelioide con le *cellule reticolo-endoteliali* dei tessuti emopoietici, le *cellule avventiziali* di Marchand e Naegeli, i *clasmatociti* di Ranvier, le *cellule migranti in riposo* di Maximow, gli *istiociti* d'Aschoff.

Per quanto riguarda il polimorfismo, gli emoistioblasti si vedono sotto gli aspetti più disparati (cellule tondeggianti, ovalari, allungate, incurvate, poliedriche, a margini rientranti, concavi, ondulati con manifesti prolungamenti pseupodiformi del protoplasma, i quali sono talvolta assai stretti e lunghi, tal'altra invece di notevoli dimensioni); tale polimorfismo è così suggestivo e d'altra parte così insolito per gli elementi ematici, da caratterizzare da solo il nuovo tipo cellulare.

Il volume è notevolmente vario, mentre alcuni hanno le dimensioni dei monociti, — dai quali differiscono per una maggiore trasparenza delle cellule stesse e per una colorazione nucleare più rossastra in confronto della tinta nucleare rosso-viva di essi monociti, — molti nelle loro forme caratteristiche si presentano come vere e proprie cellule giganti.

Il nucleo ha poi una struttura così particolare e diversa da differenziare nettamente gli elementi istioidi dalle altre cellule mature ed immature, sopra tutto gli emocitoblasti. Infatti il nucleo emoistioblastico è fatto da una rete a grosse maglie con masse cromatiniche assai manifeste, più o meno tipicamente a spugna; mentre l'emocitoblastico è costituito da un reticolo cromatinico a masse finissime ed omogenee. Esistono di solito nel nucleo emoistioblastico uno o due od al massimo tre nucleoli (ovali o tondeggianti), intensamente basofili, che spiccano in bleu caratteristico sul nucleo restante; gli elementi istioidi però già notevolmente differenziati (mielociti) spesso sono sprovvisti dei nucleoli. Non v'è sostanza cromatinica sovrapposta ai nucleoli emoistioblastici a differenza di quelli emocitoblastici, i quali perciò non sono così evidenti e sono meno intensamente colorati, per la cromatina sovrapposta. Oltre che per la struttura anche per la tinta cromatica (rosso-violetto al May-Grunwald-Giemsa) si differenziano gli elementi istioidi dai parenchimali (emocitoblasti, in cui è più marcatamente bleu-violetto).

L'aspetto del protoplasma in fine è tipicamente endotelioide, cioè di tenue spessore, tanto che se vi sono elementi al di sotto si intravedono, ed a tendenza lamellare.

In base alla basofilia o meno del protoplasma ed alla presenza o non di granulazioni e filamenti azzurrofili o di granulazioni specifiche (neutrofili ed eosinofili), Ferrata distingue diversi gruppi di cellule emoistioblastiche presenti nel sangue circolante dei leucemici, e propriamente:

Cellule emoistioblastiche (*1° gruppo*) indifferenziate, di tipo cioè linfoide, in cui il protoplasma è più intensamente basofilo, ma privo di granulazioni sia azzurrofili che specifiche; o con granulazioni e filamenti azzurrofili più o meno grossi (*2° gruppo*), in cui il protoplasma è scarsamente basofilo e la basofilia non è omogenea; oppure con granulazioni specifiche, eosinofili o neutrofili, poste accanto a quelle azzurrofili aspecifiche (*3° gruppo* con granu-

lazioni eosinofili e *5° gruppo* con granulazioni neutrofili) o dominanti da sole nel citoplasma non più basofilo (*4° gruppo* a granulazioni eosinofili e *6° gruppo* a granulazioni neutrofili). Le granulazioni neutrofili ed eosinofili sorgerebbero rispettivamente negli elementi a granulazioni azzurrofili più minute e più grosse.

Negli stati leucemici l'emoistioblasto, vero elemento mesenchimatico embrionale, senza passare obbligatoriamente attraverso la fase emocitoblastica (degli organi), come cellula istioide è capace di produrre direttamente nella leucemia granulocitica granulociti (neutrofili, eosinofili) o monociti e ritrovarsi nel sangue circolante come cellula indifferente od ancora nelle sue varie fasi di maturazione (mieloblasto, promielocita e mielocita da un lato, monoblasto e monocito dall'altro), secondo quanto è stato reso noto dal Ferrata; alla stessa guisa nella leucemia linfocitica dal primitivo emoistioblasto trarre origine elementi linfocitici [linfoblasti, prolinfociti, linfociti] (Gasbarrini).

Infatti Gasbarrini ha potuto osservare forme di passaggio fra gli emoistioblasti del Ferrata ed altre cellule, che si potevano considerare dei linfoblasti, derivanti da quelli, sopra tutto per il loro aspetto endotelioide.

Dai linfoblasti poi per successive trasformazioni si hanno prolinfociti e linfociti; tendendo a scomparire col procedere nella loro fase di maturazione i nucleoli ed a diventare sempre meno nette le particolarità di struttura, che ne svelano l'origine emoistioblastica.

Gli emoistioblasti nelle leucemie possono riscontrarsi in circolo e partecipare a costituire il quadro ematologico della sindrome leucemica sia granulocitica che linfocitica, ma più di rado.

Tali elementi nelle leucemie mieloidi sarebbero la dimostrazione istologica nel sangue circolante della partecipazione attiva del tessuto connettivo emoistioblastico alla istogenesi della leucemia (Ferrata); se riscontrati nelle leucemie linfocitiche, sarebbero la dimostrazione dell'attiva funzione linfocitogena che il tessuto connettivo acquisterebbe in tale processo morboso (Gasbarrini).

La presenza degli emoistioblasti nel sangue circolante e negli organi dei leucemici comprova l'attiva partecipazione emoistioblastica alla produzione citoematogena delle leucemie (Ferrata); ciò che depone per la natura sistematica e diffusa della malattia, in quanto colpisce il tessuto emopoietico diffuso ovunque si trova la cellula staminale, l'emoistioblasto. Il connettivo o tessuto emoistioblastico pertanto può assumere in questa malattia dell'ematopoiesi una grande importanza con l'entrare in attiva funzione citoematogena.

La costanza poi del reperto di tali cellule in sindromi leucemiche così disparate, mieloidi e linfocitiche, la caratteristica struttura nucleare e plasmatica, il polimorfismo manifesto, che, pur nelle infinite varietà conservano sempre il loro tipo anatomico ben distinto, sempre riconoscibile, costituisce una nuova prova della specificità degli emoistioblasti ed esclude che possano essere il prodotto regressivo od istolitico degli emocitoblasti, poichè si riscon-

trano nelle forme ove gli emocitoblasti mancano; senza dire che la forma cellulare, il carattere endotelioide, il tenue spessore già per sè stessi non lasciano dubbi sulla individualità morfologica di tali elementi.

Il mio caso adunque oltre a riaffermare e documentare la possibilità della partecipazione del connettivo al processo leucemico, comprovata dalla presenza dell'emoistioblasto linfoide nel sangue circolante; ci dice che il tessuto connettivo può talvolta nella leucemia linfocitica assumere funzione linfocitogena, per prima intravista dal Gasbarrini.

La loro presenza pare non abbia alcun rapporto col decorso clinico, per L. Fontana non si osserva una vera e costante relazione; sembra che nelle leucemie linfocitiche a decorso cronico le cellule istioidi siano relativamente più rare che in quelle a decorso sub-acuto.

Per quanto riguarda il luogo d'origine di tali elementi probabilmente derivano dall'apparato reticolo-endoteliale della milza e del midollo osseo, o secondo Gasbarrini dal connettivo perivascolare, non senza escludere — come ritiene L. Fontana — la possibilità di altri luoghi di provenienza diffusi in tutto l'apparato endoteliale od in altri tessuti di origine mesenchimatica.

La questione del significato più o meno patologico da attribuire a questi elementi è certo di interesse notevole, ma non vi sono argomenti tali da poterla affrontare.

***

Per concludere la sindrome ematologica osservata nel caso descritto, mi consente: di documentare la presenza di emoistioblasti in circolo nella leucemia linfocitica cronica, con la caratteristica degli elementi istioidi a carattere linfoide; di affermare la partecipazione del tessuto connettivo istioide alla genesi degli elementi linfocitici, prospettata dal Gasbarrini; di convalidare la teoria di questo autore circa la funzione linfocitogena del tessuto emoistioblastico.

BIBLIOGRAFIA.

Esposito A. *Morfologia e significato anatomico degli emoistioblasti nelle leucemie.* Haematologica, fasc. 3, 1923.

Fontana L. *Contributo allo studio delle cellule istioidi circolanti in varie emopatie.* Ibid., pag. 97, 1926.

Id. *Sui caratteri differenziali tra le varie forme d'istiociti nel sangue.* Riforma Medica, n. 23, 1926.

Ferrata A. *Le emopatie*, vol. II. S. E. Libraria. Milano, 1923.

Gasbarrini A. *Sulla presenza di emoistioblasti e loro derivati nella leucemia linfocitica.* Haematologica, fasc. 2, 1920.

Reitano D. *Emoistioblasti e loro derivati nella leucemia monocitica.* Ibid., pag. 525, 1922.

Sega A. *Linfoadenosi acuta eritroleucemica con cellule istioidi circolanti.* Bullettino Scienze Mediche. Bologna, giugno-luglio 1926

Roma, 1928 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXV Roma, 1° Giugno 1928 Vol. XXXV-M (fasc. 6)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Glicemia ed acidosi.

Ricerche di Pietro Albertoni (Bologna).

Nel 1886 l'Hofmeister (1) osservava come si potesse produrre nei cani un diabete di grado leggiero mediante un completo o quasi completo digiuno. Infatti, in un cane tenuto a digiuno per 10 giorni, constatava che, mentre il suo peso corporeo era diminuito da gr. 3550 a gr. 2420, l'urina conteneva gr. 0,81 di destrosio; ed una glicosuria duratura egli poteva mantenere per settimane sottoponendolo ad una insufficiente alimentazione. Egli stesso confermava poi che nelle condizioni ordinarie l'amido e lo zucchero sono completamente assimilati quando però non si introduca e non si assorba un eccesso di dette sostanze.

Hoppe-Seyler j. (2) ha osservato lo stesso fenomeno della glicosuria da fame in persone mal nutrite, vagabonde ed esposte a strapazzi.

Non si è ancora data una spiegazione a questo curioso ed interessante fenomeno. Hofmeister si limita a concludere che debba esistere nel diabete da fame una diminuita assimilazione dello zucchero, e Hoppe-Seyler ritiene che la causa non derivi solo dalla cattiva alimentazione, ma da modificazioni patologiche del fegato ingrossato senza fenomeni di stasi portale e senza cirrosi epatica, la quale può dare diabete, secondo Murchinson, Colrat, Quincke, Hanot e Chauffard, e può dare *iperglicemia*, come risulta dalle nostre osservazioni.

Il dott. Di Marco ha eseguito per mio consiglio una serie di esperienze dirette in primo luogo a stabilire come si comporti lo zucchero del sangue nel

digiuno, indizio più sicuro della glicosuria per giudicare del ricambio dello zucchero, e sopratutto indice del contegno del fegato, il grande organo regolatore dello zucchero del sangue (3). Infatti si può avere iperglicemia senza glicosuria, la quale può spesso mancare nel digiuno, come noi abbiamo veduto nei cani e come il Luciani ha osservato nell'uomo. Il Luciani (4) nel digiunatore Succi non ha trovato traccie di destrosio nelle urine, neppure nel 20° e nel 22° giorno di digiuno, in cui aveva iniettato nel retto 30 grammi di glucosio. Occorre però avvertire che Succi durante il digiuno beveva acque alcaline.

Secondo il metodo da noi usato in una cagna adulta denutrita che pesava 11 Kg., abbiamo determinato la quantità di zucchero nel sangue prima della somministrazione di 100 gr. di glucosio in 200 cc. di acqua e un'ora dopo tale somministrazione, e abbiamo trovato:

Nel 1° campione di sangue gr. 1,07 per mille di glucosio
Nel 2° campione di sangue gr. 1,11 per mille di glucosio

Dopo che l'animale si fu ristabilito, ed il suo peso corporeo era salito a Kg. 11,900, venne messo a digiuno il 7 febbraio 1924. Il 9 febbraio si raccolgono 500 cc. di orine che defecate non dànno la reazione del glucosio, reazione che non avviene neppure nelle orine raccolte l'11 febbraio. Nel mattino di questo stesso giorno si estrae dalla giugulare sinistra un primo campione di sangue (gr. 17,50) che viene subito versato nel reattivo di Bierry-Portier; si somministrano poi 80 gr. di glucosio in 200 cc. di acqua, e dopo un'ora si prende un secondo campione di sangue che si sottopone alla stessa analisi. Il primo campione contiene gr. 1,42 ‰ di glucosio ed il secondo campione gr. 2,15 ‰ di glucosio. Lo zucchero del sangue è dunque aumentato nel digiuno, cioè da 1,07 ‰ a 1,42 e l'aumento della glicemia per somministrazione di zucchero nello stato di digiuno è poi assai maggiore, cioè da 1,42 ‰ a 2,15 ‰.

L'effetto non è sempre così cospicuo e si comprende come debba oscillare in rapporto allo stato dell'animale e alle sue riserve alcaline; così in un cane giovane di 22 Kg. di peso nello stato normale, dopo la somministrazione di 80 gr. di glucosio in 200 cc. di acqua, lo zucchero del sangue saliva da 0,92 ‰ a 0,99; e dopo un digiuno di otto giorni, durante il quale il peso corporeo era disceso a Kg. 18,600, lo zucchero del sangue presentava un aumento da gr. 0,92 a gr. 1,12; e poscia per la somministrazione di glucosio (80 gr.), saliva a gr. 1,24 ‰.

Risulta dalle nostre esperienze che lo zucchero del sangue può crescere nel digiuno e che l'aumento diviene maggiore per introduzione di glucosio.

L'iperglicemia è fenomeno frequente nel digiuno, non così la glicosura.

L'aumento della glicemia nel digiuno in seguito all'introduzione di glucosio, porta naturalmente a pensare che la funzione protettiva del fegato sia specialmente indebolita nel digiuno, considerando la prevalente importanza di detto organo quale risulta anche dalle recenti esperienze di Mann e Magat. Nei cani, ai quali questi Autori riuscivano a praticare la completa estirpazione del fegato, diminuiva molto lo zucchero del sangue e la morte dell'animale veniva ritardata solo mediante continue iniezioni di glucosio. Ricor-

diamo una vecchia esperienza di W. L. Lehamann, il quale ha osservato che negli animali digiunanti lo zucchero iniettato nella vena meseraica passa nelle orine con maggiore facilità che negli animali (conigli) normalmente alimentati.

Possiamo domandarci quale sia la causa della iperglicemia nel digiuno? È forse l'acidosi che nel digiuno si produce in modo da diminuire l'alcalinità del sangue. Da tempo è noto che le cellule del nostro corpo vivono in ambiente alcalino e che tale alcalinità è indispensabile, poichè i nostri elementi anatomici non solo muoiono in un mezzo acido anche debolissimo, ma risentono già disturbi gravi quando tale alcalinità subisce una diminuzione oltre un certo limite. Ed è noto che l'alcalosi elevata favorisce la sintesi del glicogene (Rona e Vilenko), donde la conosciuta utilità delle acque alcaline nel diabete. L'organismo possiede una buona riserva alcalina, ma anche l'individuo sano può diventare *acidotico* per sottrazione degli idrati di carbonio ed esclusiva alimentazione con albumina e grassi. Infatti la curva dello zucchero si fa più alta e prolungata, come nel digiuno protratto, quando la dieta è costituita da abbondante somministrazione di proteine e di grassi con esclusione di idrati di carbonio. In queste condizioni lo zucchero può anche passare nelle orine (glicosuria renale) mentre l'individuo non è affatto diabetico. Così pure l'inanizione produce un'acidosi da fame che si manifesta quando l'organismo, esaurite le riserve di idrati di carbonio, è costretto a vivere a spese dei suoi grassi e delle albumine.

Molti autori hanno constatato la glicosuria per ingestione di acidi. Pavy (5) scopriva che introducendo nei cani acido fosforico nelle vene e nello stomaco si produceva glicosuria; lo stesso fatto trovò Goltz (6) e successivamentt Richter, iniettando acido lattico nello stomaco. Naunyn osservava glicosuria in un cane avvelenato con acido cloridrico e Frerichs trovava zucchero nell'orina di un individuo in seguito ad avvelenamento con acido solforico.

Molto più importante era indagare se esistesse un rapporto fra acidosi ed iperglicemia. La Dertil (7) ha eseguito per mio consiglio una serie di esperienze in proposito. In un primo cane trovò, prima dell'iniezione per la vena femorale di gr. 0,50 di acido cloridrico diluito in 150 cc. di soluzione fisiologica, gr. 1,09 ‰ di glucosio nel sangue, e dopo l'iniezione gr. 1,33 ‰. In un secondo, nel quale aveva riscontrato gr. 1,26 ‰ di glucosio, iniettò 1,00 gr. di acido cloridrico in 300 cc. di soluzione fisiologica e constatò che, in seguito all'iniezione, la quantità di glucosio era di gr. 1,90 ‰. In un terzo cane iniettò una quantità di acido fosforico corrispondente a gr. 3,2 di H_3PO_4 ed ottenne rispettivamente prima e dopo l'iniezione 0,83 ‰ e 1,68 ‰ di glucosio. Assai interessante è poi il fatto che l'iniezione di bicarbonato di sodio faceva immediatamente scomparire l'iperglicemia. Resta per tal modo dimostrato che la funzione protettiva del fegato, per cui lo zucchero viene immagazzinato nel fegato e nei muscoli sotto forma di glicogene, viene ostacolata e lesa dagli acidi e favorita dagli alcali. Anche l'acidosi e l'acetonuria post-operatoria possono attribuirsi alla diminuita alcalinità durante il digiuno, a cui si aggiunge l'influenza nociva dell'anestetico e del trauma sul fegato (8). In questi casi di acidosi è stata trovata anche la glicemia da Beresow, Kuchowavenko e Lipschütz.

CONCLUSIONE.

Si può avere una glicosuria da fame, ma questo non è un fenomeno costante; più costante è l'iperglicemia, che è più notevole per la somministrazione di glucosio e dipende da indebolita funzione protettiva del fegato (sintesi del glicogene), per diminuita riserva alcalina, producendosi nel digiuno degli acidi. I quali possono dare glicosuria, come hanno veduto Pavy, Goltz ed altri, ma sopratutto risulta dalle nostre ricerche che l'iniezione di acidi determina iperglicemia, la quale scompare immediatamente per iniezione di alcali. Appare quindi fondata e giustificata la vecchia pratica delle acque alcaline nella glicosuria e nel diabete.

LETTERATURA.

(1) Franz Hofmeister. *Ueber den Hunger diabetes.* Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. XXVI, p. 355.
(2) G. Hoppe-Seyler. *Glycosurie der vaganten.* Munch. Med. Wochen, 1900, p. 531.
(3) P. Albertoni. *Lo zucchero del sangue e la funzione protettiva del fegato.* Policlinico, 1922 e 1926.
(4) L. Luciani. *Il digiuno.* Firenze, 1889, pagg. 88 e 89.
(5) Pavy. *Diabetes mellitus.* Uebersetzt von Langenbeck, 1877.
(6) Goltz. Inaugural Dissertation. Berlin, 1868 e Richter; *Kunstlicher Diabetes.* Inaugural Dissertation, Marburg, 1878.
(7) Luisa Dertil. *Acidosi e glicemia.* Boll. Scienze Mediche di Bologna, 1918.
(8) Vedi U. Vallebona, Ruffo. *Lo stato attuale della questione dell'acidosi non diabetica in Chirurgia.* Boll. della R. Accademia Medica di Genova, maggio 1927, n. 3, pag. 33.

II.

Ospedale di S. Giovanni al SS. Salvatore
Sala Maggiorani diretta dal Primario Medico Prof. A. Cattarozzi

Il comportamento della soglia di eliminazione dello zucchero nel diabete mellito

per il dott. Umberto Speranza, medico aiuto negli Ospedali.

Tra i composti normali organici non azotati che si trovano nel sangue, uno dei più importanti è certamente il glucosio. Esso è normalmente presente nella quantità di grammi 0,08-0,1 per 100 cc. di sangue totale.

Lo zucchero costituisce per le cellule il combustibile di più facile e rapido impiego; e, via via che le cellule lo consumano, nuovo glucosio si produce dai depositi di glicogeno e viene immesso nel sangue; c'è dunque, nella vita fisiologica, una regolazione automatica per cui, il glicogeno si produce ovvero si scompone in destrosio, in correlazione con l'entità così dell'apporto come del consumo degli idrati di carbonio.

Il glucosio è una di quelle sostanze che hanno, nella maniera più tipica, una soglia di eliminazione renale; cioè il rene è per esso impermeabile fino a che la concentrazione dello zucchero nel sangue non raggiunge un determinato tasso oltre cui lo zucchero compare nelle urine.

La quantità di zucchero nel sangue, circa 0,08-0,1 per 100, può essere sperimentalmente modificata mediante somministrazione abbondante di zucchero per os; così, se ad un soggetto sano si danno 100 grammi di zucchero e si procede poi di 10 in 10 minuti a dosaggio di esso nel sangue, si constata una curva glicemica caratteristica: cioè rapida ascesa sino a raggiungere valori elevati di 0,15 e talora anche 0,20; dopo circa una mezz'ora lenta caduta fino a riportarsi alla norma — circa 0,1 per cento — in un paio d'ore. Orbene un così cospicuo sovraccarico di zucchero nel sangue può talora, nell'uomo sano, essere sopportato, senza che compaia zucchero nelle urine, vale a dire senza che venga forzata la barriera renale o meglio la soglia. Ci viene fatto allora di domandare se la barriera che il rene oppone al passaggio dello zucchero nelle urine, o in altri termini, se la soglia di secrezione dello zucchero da parte del rene rappresenti qualche cosa di fisso, di immutabile, o se essa sia invece suscettibile di mobilizzarsi nei diversi e nello stesso soggetto, sotto l'influenza di cause puramente fisiologiche. Ci domandiamo ancora se la glicosuria che si osserva nei diabetici, sia un fenomeno esclusivamente legato alla iperglicemia o se essa, in via subordinata, sia anche in funzione del comportamento della soglia di secrezione del glucosio da parte del rene.

Le idee al riguardo professate dalla maggior parte degli autori, sono tuttora quelle classiche; esse si riconnettono con la famosa scoperta di Claude Bernard del 1849, per cui il glucosio non viene eliminato attraverso il rene se non quando abbia sorpassato nel sangue una determinata concentrazione. R. Lepin e Klemperer constatarono che in certi casi eccezionali lo zucchero poteva manifestarsi nelle urine indipendentemente dalla iperglicemia, in seguito ad una abnorme permeabilità del rene, per un abbassamento del limite minimo, o soglia, sotto cui il rene è capace di trattenere questo componente nel sangue. È lecito subito chiederci se tali glicosurie per abbassamento della soglia, che in speciali condizioni si verificano in soggetti non iperglicemici, e però non diabetici — per esempio le glicosurie alimentari che si verificano talora nelle gravide, senza iperglicemia — possano anche riscontrarsi negli individui affetti da diabete zuccherino. È d'uopo subito riconoscere che la glicosuria senza iperglicemia, rappresenta sempre una rara eventualità; eventualità che talora si verifica spontaneamente ma che, in modo sperimentale, può essere provocata mediante la somministrazione di «Florizina»; secondo le idee classiche siffatta glicosuria costituisce sempre un fenomeno completamente a sè e che non ha alcuna relazione con il vero diabete zuccherino.

Cosicchè tutti gli autori sono d'accordo nel distinguere, o meglio nel contrapporre tra loro, due distinte varietà di glicosuria; da una parte la glicosuria che si verifica per aumentato tasso dello zucchero nel sangue, per cui viene forzata la barriera renale, o soglia di eliminazione, che è presso a poco costante nel sangue; dall'altra parte, la glicosuria per abnorme permeabilità

del rene e perciò appunto indipendente dalla iperglicemia; glicosuria dunque che si verifica all'infuori del diabete zuccherino.

A una tale concezione di cose si riconnettono gli studi e le osservazioni di data recente effettuati da alcuni autori scandinavi quali Hathehol Rolf, Knud Faber, K. M. Hausen, A. Noogard: questi autori attraverso i loro esperimenti eseguiti con rigore di tecnica hanno riaffermato il concetto della fissità della soglia nel soggetto diabetico, ammettendo solamente che detta soglia possa assumere valori differenti da soggetto a soggetto oscillando, però, presso a poco, fra valori che vanno da 1,6 a 1,9. Per i succitati autori l'altezza della soglia di eliminazione sarebbe indipendente dall'età dei pazienti, dal regime dietetico nel quale vengono intrattenuti e dalla gravità del diabete. E se pure alcuno di essi, tra cui Hagerdorn, riferisce di avere talora notato, sotto l'influenza di una dieta povera di carboidrati, una elevazione della soglia, in complesso sono tutti d'accordo nel negare al rene qualsiasi intervento attivo nella secrezione dello zucchero; ritengono cioè che il rene opponga una barriera invariabile o meglio, che mantenga una soglia fissa al passaggio dello zucchero dal sangue nelle urine; che però in un determinato soggetto la soglia rappresenti qualche cosa di individuale o, se si vuole, di costituzionale.

Un ben differente modo di vedere hanno a tal proposito alcuni autori francesi, quali H. Chabanier, M. Lebert e C. Lobo-Onell i quali fin dal 1913 sulla scorta di ricerche molto ingegnosamente concepite e severamente controllate, hanno potuto affermare che al rene spetta una parte essenziale nella determinazione di ogni glicosuria, quali che siano le circostanze nelle quali la si osservi e però anche quando essa sia in dipendenza di un vero diabete Dal complesso dei fatti osservati i suddetti autori si sentono autorizzati ad affermare che la soglia di eliminazione dello zucchero è essenzialmente mobile, e che, nello stesso soggetto, tale mobilizzazione può compiersi sotto l'influenza di cause puramente fisiologiche; inoltre che, essendo la soglia un fenomeno d'ordine renale trovi nel rene stesso il suo substrato; ma quale sia nel rene il substrato di questa proprietà, gli autori non credono, che, allo stato attuale delle nostre conoscenze sulla funzione renale, sia possibile di precisare.

Cade qui opportuno ricordare che vi sono degli autori i quali negano perfino l'esistenza di una soglia di eliminazione dello zucchero. Difatti secondo Lepin, Burry e Rathery lo zucchero non si troverebbe nel plasma libero nella sua totalità, ma in parte sarebbe in modo stabile aderente ai colloidi plasmatici, e in particolare alle albumine. È stata perciò emessa l'ipotesi che la parte di zucchero che si trova aderente alle albumine, non sia atta ad essere secreta dalla cellula renale; lo sarebbe invece quella allo stato assolutamente libero; cosicchè il rene eliminerebbe solo lo zucchero libero, anche se in minima concentrazione, nello stesso modo come elimina l'urea. Con una simile concezione di cose, la soglia non esisterebbe affatto, e i suoi apparenti spostamenti non rappresenterebbero altro che delle variazioni nella proporzione del glucosio aderente alle albumine.

Una tale teoria non può essere sostenuta: la quasi totalità degli autori

ritiene oggi che lo zucchero si trovi assolutamente libero nel plasma, che il rene opponga una barriera alla sua eliminazione fino a che la sua concentrazione nel sangue non raggiunga un determinato valore, che esista insomma una soglia di eliminazione, la quale rappresenterebbe come una specie di regolatore indispensabile per mantenere, entro un certo limite, nell'organismo, questa sostanza necessaria alla vita cellulare.

Gli autori scandinavi, sostenitori come sopra ho detto del classico concetto di una soglia costituzionale avente per ciascun soggetto un valore fisso ed immutabile, ricorsero nella valutazione del valore di soglia a dei metodi, che potremmo dire, di ricerca diretta.

Come è noto, la soglia è rappresentata da quel valore di glicemia al disopra e al disotto della quale comincia e rispettivamente finisce la glicosuria. Nelle loro ricerche gli autori si attennero sempre a norme rigorose di tecnica eliminando, per quanto fosse possibile, le varie cause di errore nelle quali si era fino allora quasi sempre incorso in ricerche di tal genere; così la presa del sangue nel soggetto veniva effettuata nell'intervallo tra due minzioni o sondaggi abbastanza tra loro ravvicinati. È noto che per lo addietro si era giunti a confrontare campioni di sangue e di urine tra loro non contemporanei; per esempio il sangue prelevato al mattino con le urine raccolte in parecchie ore od anche nelle ventiquattro ore; è facile immaginare quali risultati erronei ne risultassero. Nei loro esperimenti gli autori ricorsero a uno dei seguenti metodi:

1° procedimento. — Per parecchi giorni di seguito si esamina il sangue e l'urina di un soggetto che viene sottoposto a un regime più o meno ricco in sostanze idrocarbonate. Allora il valore di soglia, per la definizione sopra enunciata sarebbe compreso tra la più bassa delle glicemie riscontrate accompagnantesi a glicosuria e, la più alta glicemia che coincida con l'assenza di zucchero nelle urine.

2° procedimento. — In un soggetto le cui urine a digiuno non contengono zucchero si procede dopo la somministrazione di una certa quantità di idrati di carbonio, alla determinazione di quella glicemia che corrisponde alla comparsa dello zucchero nelle urine, e di quella che corrisponde alla sua scomparsa.

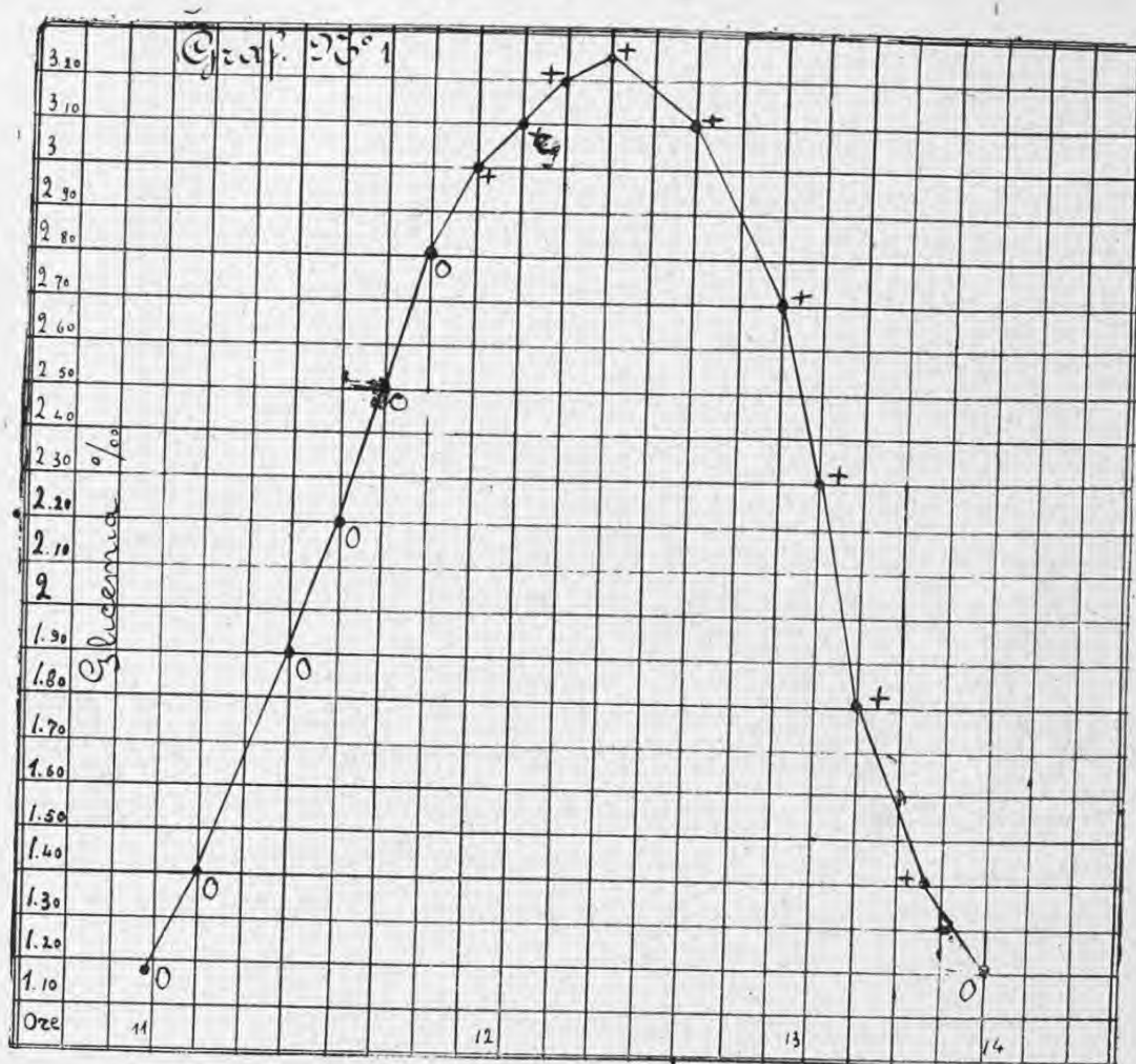
3° Il terzo procedimento proposto da Knud Faber consiste nello stabilire per tentativi quale sia la più forte dose di sostanze idrocarbonate che un soggetto può ingerire senza che compaia zucchero nelle urine, e di determinare la glicemia massima dopo la somministrazione di questa dose; Faber ritiene che il valore della soglia sia immediatamente superiore a questa glicemia massima.

4° procedimento. — Questo consiste nel trovare quale sia il tasso della glicemia che si accompagna a sparizione dello zucchero nelle urine in un soggetto glicosurico, che venga sottoposto a dieta di restrizione carboidrata.

Basandosi su i risultati ottenuti da tali metodi di ricerca, gli autori scandinavi pervenivano così alla concezione di una soglia fissa ed immutabile per ciascun soggetto («constitutional factor» dice K. Faber) e, *coeteris paribus*, ineguale nei vari soggetti; devesi peraltro subito rilevare un fatto di

capitale importanza, che fu notato dagli stessi sperimentatori cioè che, il fenomeno della fissità della soglia si verificava solamente quando essi, in una determinata serie di ricerche, si attenevano ad un unico procedimento: chè a seconda del procedimento usato nella ricerca, il valore della soglia subiva variazioni talora molto importanti. Così, per esempio, il valore di soglia trovato con il secondo procedimento, detto di somministrazione idrocarbonata, era, in linea generale, nello stesso soggetto decisamente superiore al valore che si otteneva seguendo il 4° procedimento, detto di restrizione idrocarbonata.

I seguenti esempi tratti da K. Faber e K. M. Hausen (1) ci danno una ben chiara idea sulla differenza che esiste nel livello della soglia quando si ricorra all'uno piuttosto che all'altro procedimento.

	Procedimento di restrizione idrocarbonato (4° metodo)	Procedimento dl somministrazione idrocarbonato
	—	—
1	1.10	1.60
2	1.50	2.00
3	1.90	2.10
4	1.10	1.40

Curva della glicemia dopo ingestione di gr. 85 di glucosio (secondo Athchol). I segni + et O stanno ad indicare rispettivamente presenza e assenza dello zucchero nella urina. Esempio della disuguaglianza del livello della soglia di apparizione e di scomparsa dello zucchero.

(1) K. Faber et K. M. Hausen. *The determination of the threshold of glicosuria and the errors involved.* Acta med. Scandinavica, t. LVIII, a. 1923, pag. 386.

Così è che i valori di soglia ottenuti col procedimento n. 1 risultavano costantemente più bassi o più alti a seconda che le determinazioni venivano effettuate in un soggetto in fase glicosurica o aglicosurica, ricorrendo rispettivamente al metodo di restrizione o di somministrazione carboidrata: in ciò si aveva la esatta conferma di quanto si verificava con i procedimenti n. 2 e n. 4 suesposti.

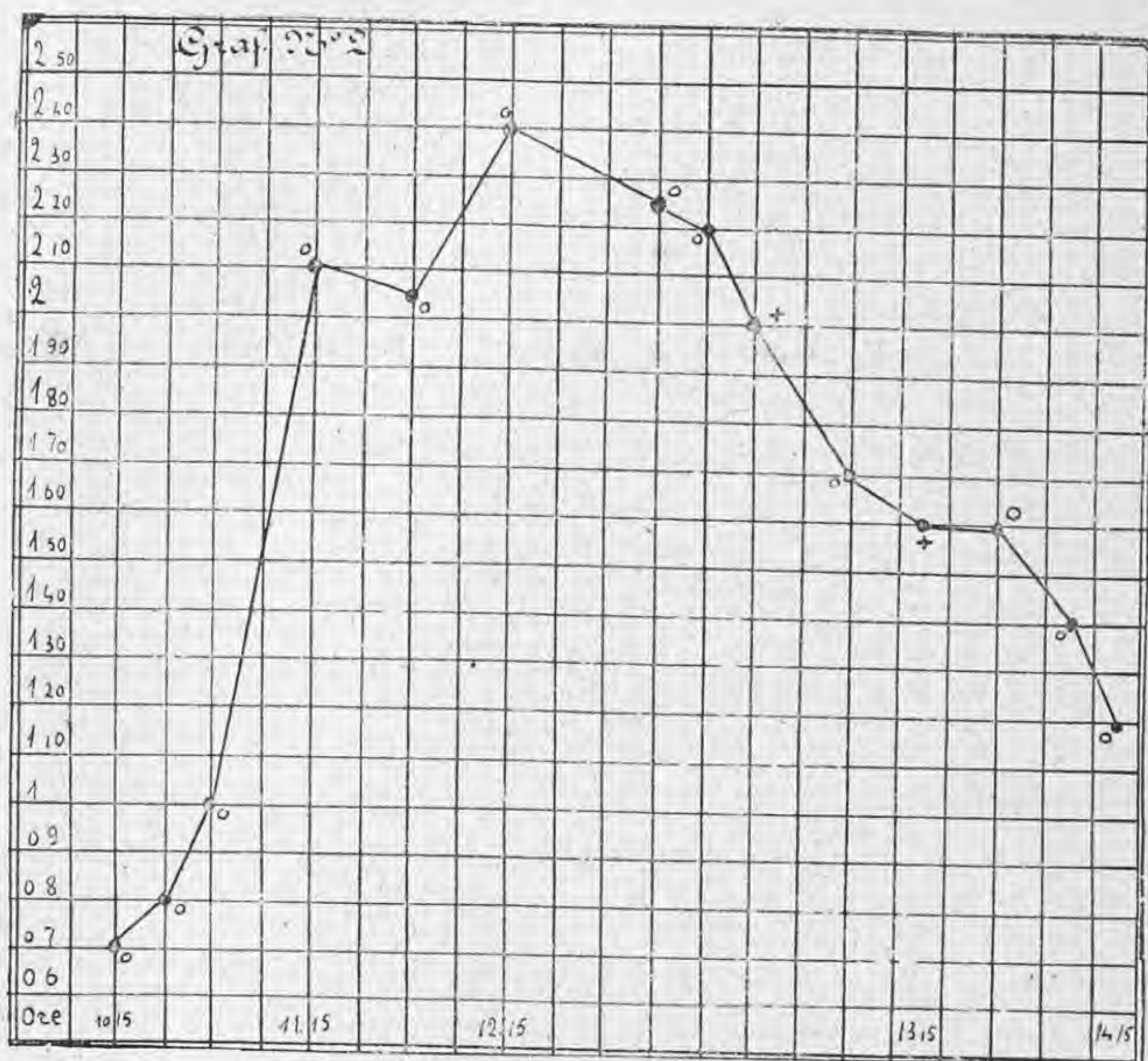
Risulta dunque nel modo più chiaro che il valore di soglia in un determinato soggetto occupa un livello più basso o più alto a seconda che egli si trovi o no nella fase di glicosuria; altro fatto importante che gli stessi autori scandinavi e principalmente Faber mettevano in evidenza è che, il tasso dello zucchero del sangue, corrispondentemente al quale una glicosuria si manifesta, è differente, nello stesso soggetto, dal tasso in coincidenza del quale la glicosuria scompare. In linea generale questo è inferiore a quello. I seguenti esempi tratti dagli autori scandinavi sono assai dimostrativi. (Vedi grafica N. 1).

		Soglia di apparizione	Soglia di scomparsa
		—	—
K. Faber et Hausen			
		1.30	0.85
		1.60	0.85
		2.2	1.40
Hathehol			
	Casi 12	2.85	1.45
	Casi 20	2.52 - 2.72	2.49 - 2 40

Generalmente durante la così detta prova di somministrazione si osserva che la soglia di comparsa dello zucchero nelle urine viene a trovarsi sulla porzione ascendente della curva che descrive le variazioni della glicemia (vedi grafica N. 1). Ora non è affatto raro durante la stessa prova di somministrazione che, il primo comparire dello zucchero nelle urine si effettui dopo che la curva glicemica, avendo già raggiunto il suo massimo, si trovi nella sua fase di declinazione; la soglia di apparizione viene cioè a trovarsi nella porzione discendente della curva glicemica così come la soglia di scomparsa (grafica N. 2); quasi che le condizioni che sono state capaci di provocare la glicosuria esercitino poi, esse medesime, una influenza depressiva sulla barriera renale o soglia. Il rene che, in un primo tempo ha cercato, elevando la soglia, d'impedire la perdita di un elemento tanto prezioso, in un secondo tempo, per l'abnorme aumento della concentrazione dello zucchero nel sangue, data la tendenza che ha l'organismo a mantenere costante la crasi del sangue, permette all'organismo stesso di liberarsi dall'eccesso di sostanza, deprimendo progressivamente, la soglia di eliminazione; esso soggiace probabilmente ad una influenza depressiva, esercitata dalle stesse sostanze che hanno prodotto la glicosuria.

Da quanto siamo venuti esponendo, risulta dunque ben chiaro che, nella valutazione diretta della soglia in un determinato soggetto, si ottengono valori differenti a seconda del metodo che viene usato nella ricerca o meglio, a seconda delle speciali condizioni in cui il soggetto in esame si trova o viene

messo. Ebbene, appare quanto mai strano e nel tempo stesso inesplicabile come, di fronte a reperti che così chiaramente dimostrano il fenomeno di mobilità della soglia, gli autori scandinavi abbiano potuto emettere e sostenere, la concezione di un valore di soglia fisso ed immutabile per ciascun soggetto. La diversità dei valori ottenuti, viene da loro riferita, alle speciali condizioni che sono a base di ciascuno dei procedimenti usati e, astraendo da qualsiasi considerazione al riguardo, sorvolano sulle interpretazioni e conclusioni che ne conseguono, solo intravedendo la necessità che, quando in un soggetto si voglia procedere alla determinazione del valore di soglia occorra attenersi sempre ad un unico procedimento.

Ben altrimenti Chabanier e i suoi colleghi interpretano il complesso dei fenomeni osservati dagli scandinavi; fenomeni, che mentre trovano perfetto

Curva della glicemia dopo ingestione di 42 grammi di glucosio alle ore 10.15. (Secondo K. Faber et M. Hansen).

riscontro nelle ricerche diligenti che essi da tempo vengono su questo campo perseguendo, hanno loro permesso di pervenire proprio alla conclusione opposta. È così che essi hanno potuto enunciare il concetto della mobilità della soglia, della sua tendenza a deprimersi sotto l'influenza della somministrazione degli idrati di carbonio e ad innalzarsi in seguito a restrizione di dette sostanze. A questi autori, però, spetta precipuamente il merito di avere approfondito un così importante argomento; bisogna riconoscere che le loro indagini sono state feconde di risultati veramente apprezzabili e di preziose nozioni. Gli autori francesi hanno studiato il comportamento della barriera renale, o soglia, nell'individuo che si trova in fase di permanente glicosuria; un tale studio non sarebbe possibile effettuare con i metodi di ricerca diretta, proposta dagli autori scandinavi. Infatti, con simili procedimenti noi po-

tremmo solo fissare la posizione della soglia limitatamente all'apparizione e alla scomparsa dello zucchero nelle urine; ma per poter rintracciare il suddetto valore in qualsiasi momento della evoluzione di una glicosuria, è necessario poter disporre di un altro metodo. Ora questo procedimento esiste; esso deriva dalla dottrina della secrezione renale edificata da L. Ambard e suoi collaboratori. E poichè a questo metodo, che potremmo definire di « ricerca indiretta » si è fatto generalmente ricorso nelle esperienze di cui dovremo ora dire, trovo opportuno di esporre brevemente le nozioni sulle quali esso procedimento poggia.

***

È noto come la secrezione renale si trovi in relazione diretta con l'apporto della corrente sanguigna; un tale apporto costituisce l'elemento essenziale dello stimolo alla diuresi; tutto fa credere che per ogni sostanza destinata a costituire un elemento dell'urina, esista una soglia di secrezione sotto la quale essa cessa di fare da stimolo per la secrezione stessa. Il termine « soglia » si potrebbe dunque riferire alle variazioni rispetto al tasso normale; ma secondo Ambard, si deve dare al termine soglia un significato più netto; egli distingue sostanze « da soglia » e « non da soglia ». Quest'ultime sono le sostanze estranee all'organismo e specialmente i prodotti di scissione delle sostanze proteiche, sopratutto l'urea, inoltre i sali di iodio, i ferrocianuri, il lattosio, ecc.; tutte queste sostanze vengono eliminate dal rene in totalità di mano in mano che compaiono nel sangue. Invece sono sostanze « da soglia » quelle che sono necessarie all'economia dell'organismo, ad esempio lo zucchero, il cloruro sodico; esse non vengono eliminate dal rene se non quando abbiano superato nel sangue quella concentrazione necessaria al normale svolgersi dei fenomeni vitali. Per tali sostanze, dunque, ciò che ha importanza essenziale per la loro eliminazione è dato dalla quantità di esse eccedente il limite di soglia; per le sostanze invece che non sono da soglia è decisiva per la loro eliminazione, la quantità assoluta contenuta nel sangue. Secondo L. Ambard la capacità funzionale del rene è espressa dal rapporto fra la quantità di esse sostanze nel sangue (quantità assoluta per le sostanze « non da soglia » quantità relativa, cioè sopraliminare, per le sostanze « da soglia ») e la quantità delle stesse, escreta con l'urine. Il suo concetto fondamentale è che tutte le sostanze vengano secrete secondo un rapporto costante con il loro tasso nel sangue, e poichè questo rapporto è lo stesso, qualunque sia la sostanza adoperata, ne consegue che è possibile calcolare per le sostanze « da soglia », la misura del passaggio sopraliminare nell'urina e quindi il valore di soglia. Poichè dunque per tutte le sostanze urinarie, secondo la dottrina di Ambard, esiste lo stesso rapporto fra la loro concentrazione nel sangue e la loro escrezione con l'urina, deriva da ciò un altro fatto di capitale importanza ed è che, tutte le varie costanti secretorie debbano risultare identiche, qualora le cifre della concentrazione nell'urina di esse sostanze siano tra loro isotoniche. Ambard stabilendo nel 1910 i rapporti esistenti tra la quantità di urea che va al rene e quella che viene eliminata in un breve periodo e nelle 24 ore, enunciò tali rapporti con delle leggi di cui la formula della costante

ureo-secretoria, oggi da tutto il mondo conosciuta, ne è la genuina espressione:

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D\sqrt{\frac{c}{5}}}}$$

Come è noto, la seconda legge di Ambard dice: « Allorquando la concentrazione dell'urea sia costante nel sangue e vari nell'urina, la quantità di urea eliminata nelle 24 ore è inversamente proporzionale alla radice quadrata della cifra che esprime la concentrazione dell'urea nell'urina ». In forza di questa legge Ambard ha adottato una concentrazione campione ed ha poi calcolato l'escrezione dell'urea per tale concentrazione. La concentrazione campione adottata da Ambard è quella di 25 p. 1000 d'urea. Ora le ricerche di Ambard e dei suoi allievi, di Chabanier e Ibarra Loring concernenti lo ione J e lo ione So_4 hanno dimostrato che le leggi della secrezione renale sono applicabili a queste sostanze; è quanto dire, cioè, che esiste un rapporto costante tra la concentrazione di esse sostanze nel sangue e il loro « debit » nell'urina, quando questo sia ricalcolato in funzione di una concentrazione campione; esiste cioè una costante iodo-secretoria, sulfato-secretoria, così come esiste una costante ureo-secretoria. Se poi le concentrazioni campione adottate sono, come sopra ho accennato, isotoniche con quella 25 ‰ dell'urea, e cioè di 52 ‰ per lo iodio, di 40 per So_4, di 75 per lo zucchero, di 14,75 per il cloro, noi abbiamo che

$$K \text{ urea} = K\,I = KSo_4 = K \text{ glucosio} = K \text{ cloro.}$$

Cioè le costanti sono tutte eguali fra di loro.

Essendo lo zucchero una sostanza con soglia noi non possiamo calcolare nel rapporto formulato da Ambard, tutto lo zucchero esistente nel sangue, ma semplicemente quella parte di esso che eccede sulla soglia; un tale valore potremmo esprimerlo secondo la seguente formula.

$$\frac{\text{Tasso nel sangue} - \text{soglia}}{\sqrt{\text{debit dell'urina}}}$$

Facile sarebbe risolvere questa formula se il valore di soglia fosse realmente un valore fisso; basterebbe infatti sottrarre, dalla cifra che esprime la concentrazione della sostanza nel sangue, questo valore fisso, per avere l'eccesso sulla soglia che presiede alla secrezione; ma da quanto sopra si è detto, la soglia non ha un valore fisso; e che non sia un valore stabile lo dimostra il fatto che se nella suddetta formula ci ostinassimo ad operare un valore fisso di soglia, ci accorgeremmo ben presto che il suddetto rapporto nello stesso individuo non è più rappresentato da una costante.

Abbiamo ora veduto che le sostanze senza soglia sono eliminate dal rene secondo le leggi numeriche enunciate da Ambard; perchè mai allora, questa costante non dovrebbe esistere per le sostanze con soglia? d'altra parte negli

esperimenti di «ricerca diretta» sopra ricordati, non abbiamo dovuto forse constatare l'estrema variabilità del valore di soglia? Resta dunque stabilito che come per le altre sostanze, esiste anche una costante dello zucchero, e che una volta ricalcolato il suo debit in funzione d'una concentrazione campione di 75 ‰ isotonica a quella adoperata per l'urea, la costante dello zucchero è identica a quella dell'urea.

Possiamo allora dire che

$$\text{K urea} = \text{K glucosio}$$

ma

$$\text{K glucosio} = \frac{\text{glicemia} - \text{soglia}}{\sqrt{\text{debit } 75\ ^0/_{00}}}$$

ossia

$$\text{K urea} = \frac{\text{glicemia} - \text{soglia}}{\sqrt{\text{debit } 75\ ^0/_{00}}}$$

da cui

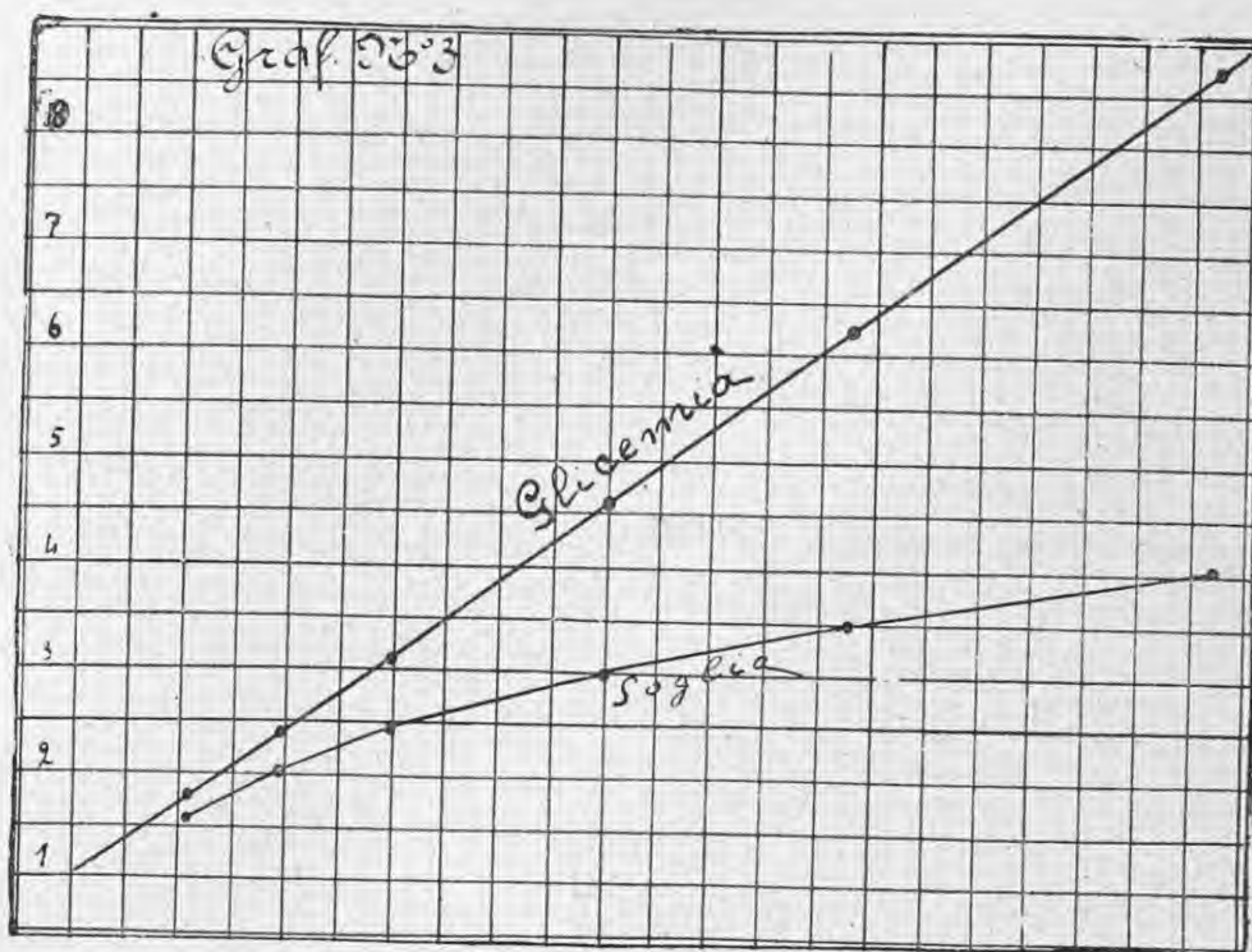
$$\text{soglia} = \text{glicemia} - \text{K urea} \times \sqrt{\text{D a } 75\ ^0/_{00}}$$

È questo il procedimento al quale bisogna fare ricorso nella ricerca del valore della soglia di eliminazione dello zucchero durante la fase di una glicosuria permanente.

***

Chabanier e i suoi collaboratori, valendosi di un tale metodo, hanno potuto eseguire degli studi accuratissimi sul comportamento della soglia di eliminazione dello zucchero nel diabete; per mezzo del suddetto procedimento, che potremmo chiamare di «ricerca indiretta» gli autori hanno studiato il valore della soglia durante il permanere e l'evolversi di una glicosuria, e non già, come accade con i metodi di «ricerca diretta», solamente al limite del fenomeno.

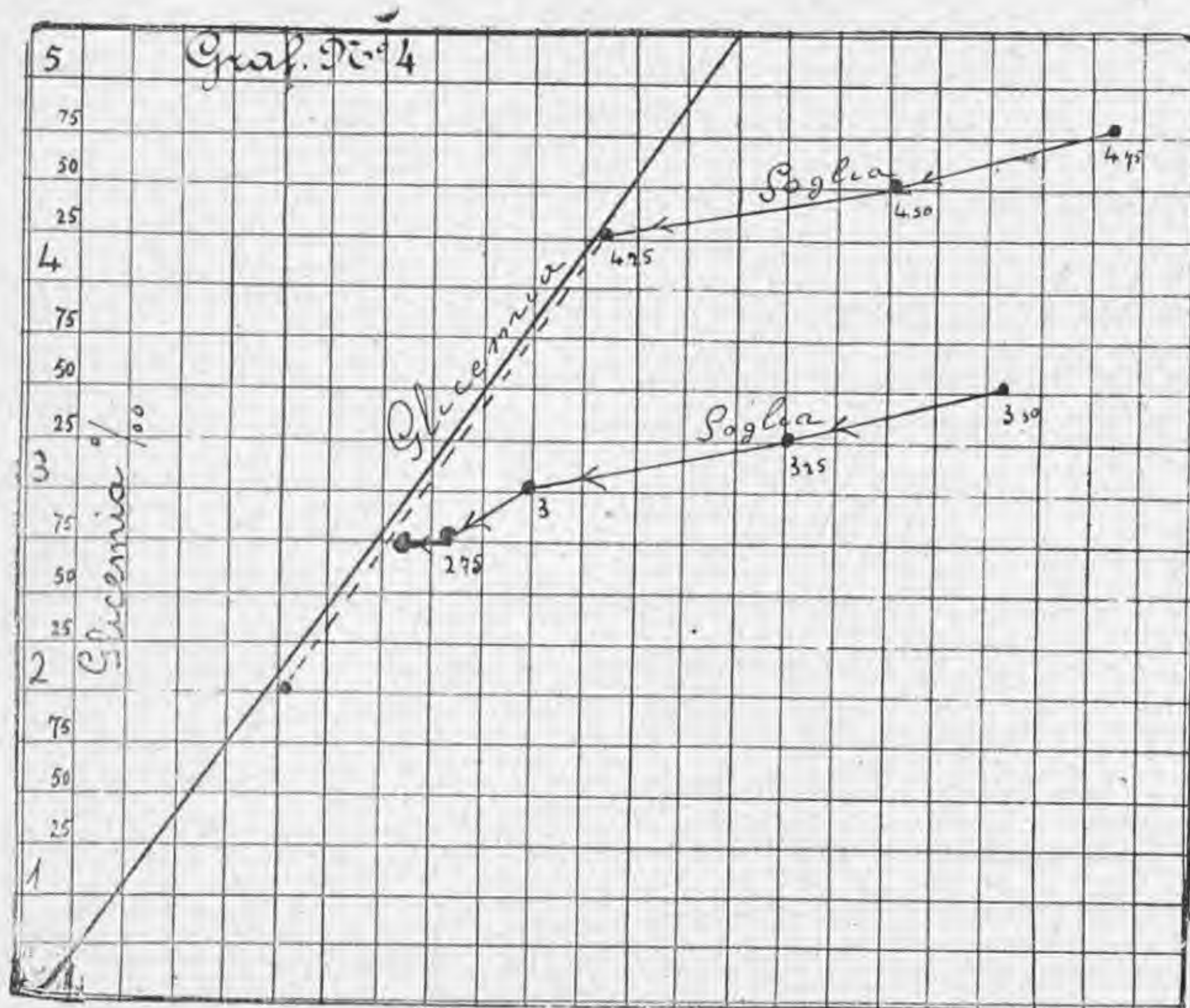
Orbene, uno dei fatti di principale importanza che gli autori hanno constatato, è la grande variabilità che il valore della soglia assume nelle diverse determinazioni che, in momenti differenti, vengano eseguite in un dato soggetto diabetico. Le variazioni possono assumere notevole ampiezza; in linea generale la mobilitazione della soglia si effettua nello stesso senso della glicemia, vale a dire, che, con l'elevarsi o abbassarsi del tasso glicemico, rispettivamente aumenta o diminuisce il valore di soglia. Tuttavia le variazioni non avvengono in ugual misura; con l'innalzarsi della glicemia, sembra che la soglia, quasi a tentativo d'impedire una troppo forte perdita di zucchero, rincorra la glicemia, ma, in tale corsa, si lascia distanziare, e il distanziamento tra i due valori si fa tanto più marcato per quanto la glicemia s'innalza.

Un tale fenomeno lo si potrebbe rappresentare con la seguente grafica schematica:

Il fenomeno suddetto si presenta costantemente in tutti i soggetti sottoposti ad esame, solamente si osservano delle variazioni d'ordine quantitativo; così in alcuni il distanziamento tra le due curve è più accentuato, in altri meno.

Tale è il comportamento della soglia per i valori elevati di glicemia, ma cosa avviene del valore di soglia quando la glicemia si avvicina e raggiunge i valori che caratterizzano lo stato normale? Per precisare questi rapporti è necessario osservare ciò che accade in un diabetico che, in piena glicosuria venga sottoposto a regime di restrizione idrocarbonata. Allora sotto l'influenza di una tale dieta, noi assistiamo ad una progressiva diminuzione dello zucchero nelle urine, nel tempo stesso che la curva rappresentativa della soglia va gradatamente convergendo verso quella che segna le variazioni della glicemia: la prima sembra inflettersi sulla seconda (point d'inflession — Chabanier); a questo punto d'apparente accollamento delle due curve corrisponde anche la scomparsa dello zucchero praticamente apprezzabile, nelle urine; orbene, il valore della glicemia che corrisponde al momento della scomparsa dello zucchero nelle urine, si ritiene rappresenti anche il valore della soglia.

Nella loro pregiata esposizione, gli autori francesi insistono molto sul concetto che, nonostante i due valori sembrino in tal momento coincidere, sia d'uopo ritenere che il valore di soglia si mantenga in ogni caso, e per tutti i valori che la glicemia assume, sempre inferiore a questa. Si tratta cioè di un semplice apparente accollamento delle due curve; esse sono tra loro vicinissime ma non si sovrappongono.

Questi in linea generale sarebbero i rapporti reciproci tra soglia e glicemia secondo gli studi di Chabanier e dei suoi collaboratori; rapporti che debbono dunque considerarsi qualitativamente identici in tutti gli individui, ma che sono suscettibili di presentare da soggetto a soggetto delle variazioni d'ordine quantitativo. Ammesso dunque il concetto della variazione della so-

glia di eliminazione dello zucchero, gli autori francesi hanno studiato quali siano i fattori che possano modificare, o in altri termini, sotto quali influenze soggiacciano i rapporti generali esistenti tra i valori della soglia e la glicemia. Essi hanno ritenuto che, tra i fattori capaci di esercitare un'azione importante sui detti valori, due sopratutti dovevano essere presi in seria considerazione; da una parte il tenore della dieta carboidrata e più precisamente il regime di restrizione idrocarbonato, dall'altra la medicazione insulinica. Così, se un soggetto diabetico veniva sottoposto ad una dieta anidrocarbonata, si notava che la curva rappresentante le variazioni della soglia, convergeva rapidamente verso quella della glicemia, in modo che il punto d'apparente accollamento tra le due curve si verificava ad un livello spiccatamente elevato; di conseguenza ne risultava un progressivo attenuarsi della glicosuria che poteva giungere sino alla scomparsa di questa. È vero che un simile fenomeno si accompagnava molte volte ad un rapido abbassamento della glicemia, così da potere indurre che la convergenza del valore di soglia non ne fosse altro che una necessaria conseguenza; ma questa eventualità costituiva tutt'altro che la regola; spesso invece si notava il solo fenomeno della convergenza della soglia senza il corrispondente abbassamento della glicemia; questa però rimaneva presso a poco costante, talora diminuiva di poco, talaltra perfino aumentava. Di fronte a tali risultati, non si potrebbe certo considerare il fenomeno della convergenza della soglia, come un corollario della discesa della glicemia. La seguente grafica che io traggo dal lavoro di Chabanier e suoi collaboratori, illustra all'evidenza l'interessante fenomeno:

La curva inferiore mostra il comportamento della soglia a un regime di restrizione idrocarbonato medio.
La curva superiore mette in evidenza la rapida convergenza della soglia verso la glicemia. Il punto di accollamento apparente tra le due curve si è elevato a gr. 4.25. (Secondo Chabanier).

Osservazioni analoghe furono fatte da Lepin, Joslin, Mencke e L. Blum.

Del resto una constatazione che nella pratica di tutti i giorni occorre assai frequentemente di fare, è quella di diabetici che sottoposti a regime di restrizione carboidrata, presentino poi riduzione notevolissima della quantità dello zucchero nelle urine senza che contemporaneamente si verifichi una corrispondente diminuzione del tasso dello zucchero nel sangue; che altro è questo fenomeno se non l'espressione di una rapida convergenza della curva del valore di soglia con quella della glicemia? Esso fenomeno è la precisa, evidente dimostrazione che la dieta di restrizione idrocarbonata è capace di elevare il livello della soglia di eliminazione dello zucchero.

Circa l'azione che l'insulina esplica sui rapporti tra soglia e glicemia, gli autori francesi hanno constatato che essa è in tutto e per tutto da compararsi a quella esercitata dalla restrizione idrocarbonata; e che cioè l'insulina è capace d'innalzare il punto d'inflessione della soglia, vale a dire, determina la convergenza rapida della curva della soglia su quella della glicemia; ciò anche quando la glicemia non subisce alcuna diminuzione. Ne risulta che l'azione dell'insulina non può essere unicamente riferita all'abbassamento del tasso glicemico che, indubbiamente, essa è anche capace di determinare.

Non vi ha dubbio che gli studi di Chabanier e dei suoi collaboratori sul comportamento della soglia di eliminazione dello zucchero, prospettino l'importante argomento sotto una luce nuova, e che assai suggestive siano le nozioni che da essi studi scaturiscono. Tali nozioni, ripetiamo, sono in aperto contrasto con quelle classiche dominanti e con le ricerche di recente effettuate da alcuni autori scandinavi, in modo speciale da Noorgard e K. Faber, i quali, com'ebbi più volte sopra a dire, riguardano la soglia come una proprietà individuale, costituzionale, avente in ogni individuo normale o diabetico un valore fisso, o presso a poco costante.

Pertanto mi è sembrato opportuno eseguire delle ricerche su questo importante argomento del valore della soglia di eliminazione dello zucchero, studiandone il comportamento in soggetti diabetici. Il primo punto che mi sono proposto di chiarire era se il valore di soglia fosse o no variabile; nell'affermativa, studiare i fattori capaci di spostare detto valore ed infine l'influenza che essi fattori sono capaci di esercitare sui rapporti tra i valori di soglia e di glicemia. E poichè gli autori francesi nello studio di tale rapporto hanno dato una particolare considerazione al regime di restrizione idrocarbonata e alla medicazione insulinica, ho creduto che il miglior controllo dei fatti da loro osservati, sarebbe stato quello di mettere in azione l'influenza di fattori antagonisti a quelli già sperimentati, e cioè il regime ricco in idrati di carbonio, e la medicazione adrenalinica.

Trovo acconcio qui ricordare che la formazione dello zucchero nell'organismo, è dominata da influenze ormoniche le quali agiscono in due sensi: da una parte si hanno ormoni che inibiscono la glicogenesi e forse anche eccitano la distruzione dello zucchero: ne è tipico rappresentante l'ormone pancreatico; dall'altra ormoni — tra cui più importante è quello derivante dal tessuto cromaffine, voglio dire l'adrenalina — i quali facilitano la glicogenesi stessa eccitando la mobilitazione dei carboidrati. L'adrenalina, agendo

sui depositi di glicogeno, facilita la direzione da sinistra verso destra della reazione glicogeno ⇄ zucchero; di fronte ad un esagerato apporto o formazione di carboidrati essa abbassa anche il limite di tolleranza o di assimilazione dell'organismo per i carboidrati, ciò che conduce alla iperglicemia, la quale, varcato il limite della barriera renale, risolve in glicosuria. Opposta è l'azione dell'ormone pancreatico, il quale tende ad abbassare il tasso glicemico con il favorire la fissazione degli idrocarbonati di riserva; esso in tal modo eleva nell'organismo la tolleranza per gli idrati di carbonio, esaltandone la capacità di assimilazione; rende, inoltre, probabilmente possibile la combustione dello zucchero.

Ora, se la medicazione insulinica, secondo quanto ci hanno riferito gli **autori francesi** è capace di agire in modo tanto evidente sul valore di soglia, mobilizzandolo in senso positivo, e facendolo convergere verso il valore della glicemia, sarebbe lecito a priori ammettere, che la medicazione adrenalinica determini nel soggetto diabetico degli effetti diametralmente opposti. È quello che tra poco vedremo.

Dirò subito che avendo eseguito le mie ricerche in soggetti diabetici con glicosuria permanente, mi sono valso, nelle determinazioni del valore di soglia, del metodo di ricerca indiretta, metodo che come sopra ho accennato, deriva dalla dottrina della secrezione renale edificata da Ambard.

Trovo opportuno, prima di ogni altra cosa, esporre con un esempio i vari tempi seguiti nella delicata ricerca. Sia un soggetto diabetico sul quale in un dato momento si voglia procedere alla determinazione del valore di soglia.

1° tempo. — È necessario anzitutto vuotare la vescica; ciò si ottiene, a seconda dei casi, con una minzione volontaria o anche con il cateterismo; osservare l'ora precisa; l'urina raccolta in questa prima minzione può essere gettata via; dopo una mezz'ora si torna a vuotare la vescica, prendendo nota con precisione dell'intervallo di tempo intercorso tra le due minzioni; l'urina raccolta viene accuratamente misurata. Durante l'intervallo tra le due minzioni, si preleva da una vena del cubito circa 20 cc. di sangue; questo viene raccolto in una provetta o matraccio contenente ossalato di sodio a fine d'impedire la coagulazione.

2° tempo. — In un tubetto da centrifuga della capacità di circa cc. 20. si pongono cc. 8 di H_2O distillata, e si aggiungono cc. 2 di sangue totale ossalato. Si agita con un bacchettino di vetro sino a completa emolisi, indi si aggiunge un mezzo grammo di acido picrico puro e secco, sufficiente per precipitare le proteine e rendere satura la soluzione. Ad intervalli di alcuni minuti si agita la miscela sino a che è divenuta di colore uniforme, e si pone in centrifuga elettrica per circa 20 minuti; poi si filtra la miscela. Tre cc. del filtrato vengono immessi nel tubo graduato di Myero-Bayley; aggiungere cc. uno di soluzione satura 22 % di Na_2Co_3 e il tubo viene fatto bollire per 15-20 minuti primi a bagnomaria. In altro tubo di Myero si pongono cc. 3 dello standard (cioè cc. 3 di una soluzione al 0,02 % di glucosio in soluzione satura d'acido picrico) e anche qui si aggiunge cc. 1 di soluzione satura di

Na_2Co_3 e si mette contemporaneamente al primo tubo a bagnomaria. Durante la ebollizione il picrato di sodio viene dallo zucchero ridotto in picramato di sodio di color rosso bruno. Si lasciano raffreddare i tubi alla temperatura ambiente; poi lo standard si porta con acqua distillata al volume di cc. 10; l'altro tubo sempre con acqua distillata, è portato a cc. dieci, quindici o venti a seconda che con tali diluizioni si ottenga un colore che rassomigli presso a poco a quello dello standard. Alcuni centimetri cubici, circa sei o sette, sia dell'una che dell'altra diluizione vengono posti separatamente nei bicchierini del colorimetro Duboscq; l'indice a sinistra viene messo con lo zero al punto 15 della scala. Muovendo opportunamente l'indice di destra si sposta il bicchierino dello stesso lato fino a rendere uguale i colori. A questo punto si legge a quanti millimetri della scala corrisponde lo zero dell'indice di destra e per il calcolo si adopera la seguente formula:

$$\frac{S \times D \times 1}{R \times 10}$$

dove:

S = profondità della scala di sinistra ove trovasi il bicchierino con lo standard.

D = diluizione della soluzione in esame.

01 = la quantità in gr. dello standard calcolato per cc. 100 di sangue.

R = la profondità della scala di destra dove trovasi il bicchierino contenente la soluzione da esaminare.

Il risultato che si ottiene dalla suddetta formula ci dà il quantitativo per mille dello zucchero.

3° tempo. — Dosaggio dell'urea nel sangue in esame, a mezzo del semplice e comodo ureometro di Hallion.

4° tempo. — Dosaggio dell'urea nell'urina in esame.

5° tempo. — Dosaggio dello zucchero nelle urine in esame (metodo di Benedict o polarimetro).

Supponiamo che nel nostro soggetto dalle ore 8,20 alle 8,58 vengano raccolte cc. 90 di urina.

Alle ore 8,35 si preleva il sangue da una vena nel cubito. Si procede subito alle varie operazioni di cui sopra, e si hanno i seguenti valori:

v = cc. 90 in 38 minuti.
V ($v \times$ 1440 minuti) = cc. 3415.
C (concentrazione urea urine) = 4,48 ‰.
Debit ureico 24 ore = 15,29.
($V \times C$)
Urea nel sangue = 0,17.
Glicemia = 6 ‰.
Zucchero nelle urine 50 ‰.
Debit zucchero urine 24 ore gr. 170,75.

La costante ureo-secretoria è data dalla seguente formula:

$$K = \frac{0,17}{\sqrt{\frac{15,29 \sqrt{4.48}}{5}}}$$

$$K = 0,066$$

Ricordando che, secondo quanto più addietro abbiamo dimostrato

$$K \text{ urea} = \frac{\text{glicemia} - \text{soglia}}{\sqrt{\text{debit zucchero } 75\ ^0/_{00}}}$$

e che

$$\text{soglia} = \text{glicemia} - K \text{ urea} \times \sqrt{D \text{ a } 75\ ^0/_{00}}$$

abbiamo che il valore di soglia è dato dalla seguente formula:

$$\text{soglia} = 6 - 0,066 \times \sqrt{D \text{ a } 75\ ^0/_{00}} \quad (\alpha)$$

Ma il debit dello zucchero nelle 24 ore, una volta ricalcolato (2^a legge di Ambard) a 75 p. mille è uguale

$$D_{75} = D \frac{\sqrt{c}}{\sqrt{75}}$$

Nel caso nostro il debit dello zucchero nelle 24 ore è di gr. 170,75; abbiamo allora

$$D_{75} = 170,75 \frac{\sqrt{50}}{\sqrt{75}}$$
$$= 139,37$$

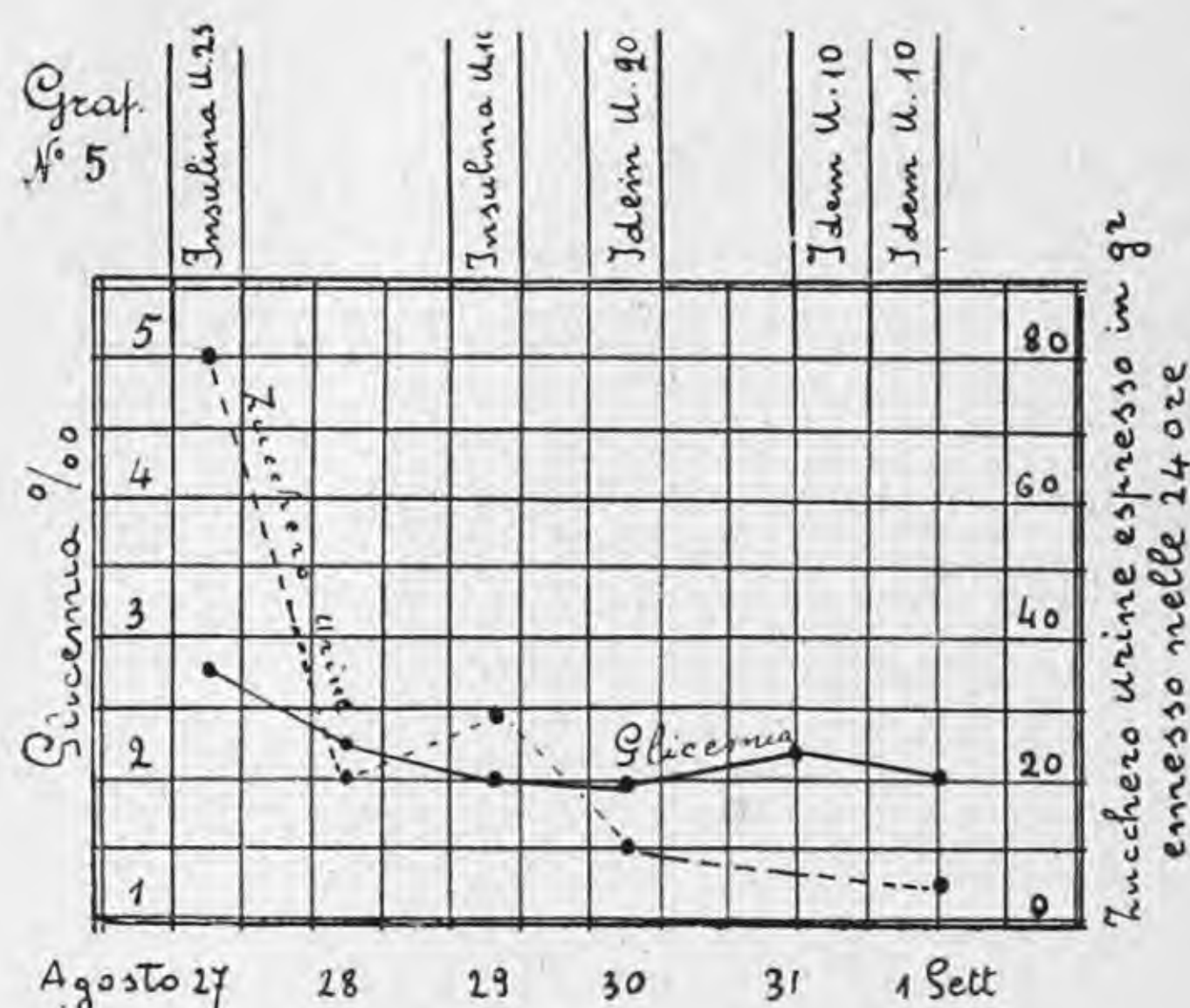
Sostituendo detto valore nella formula (α) si ha che

$$\text{soglia} = 6 - 0,066 \times \sqrt{139,37}$$
$$= 5,23$$

***

Il primo dei casi da me studiati si riferisce a una donna di 48 anni la quale nell'agosto scorso chiese ricovero in ospedale perchè da circa otto giorni le si era manifestata sulla cute della fronte, del viso e del collo, una efflorescenza disseminata a tipo pustoloso con infiltrazione ed edema circostante Si lamentava inoltre di cefalea ed aveva febbre discreta. Da circa tre mesi la paziente ha sete intensa, molto appetito ed urina abbondantemente. L'e-

same dell'urine rivela una notevole quantità di zucchero che, dosato con il metodo di Benedict e al polarimetro, risulta essere circa il 32 ‰. Diuresi media nei primi giorni di degenza gr. 2500; si può calcolare una perdita di zucchero che si aggira su gli 80 grammi giornalieri. L'acetone è assente. Viene istituito un trattamento insulinico (vedi graf. 5).

La grafica N. 5 dimostra nel modo più evidente il progressivo attenuarsi della glicosuria sotto l'azione del medicamento; al sesto giorno di cura la quantità complessiva dello zucchero nelle urine delle 24 ore, raggiunge appena i 9 grammi. Ciò senza che si sia verificato un corrispettivo abbassamento della glicemia (vedasi curva della glicemia nella grafica N. 5) il cui valore ha subito solamente una lieve diminuzione. Il fenomeno trova la sua spiegazione nella convergenza del valore della soglia verso quello della glicemia.

Frattanto essendosi verificato un grande miglioramento nelle condizioni della inferma, dopo alcuni giorni la si sottopone a un regime dietetico misto, notevolmente ricco in sostanze idrocarbonate. Si praticano inoltre a distanza di alcuni giorni, delle iniezioni ipodermiche di un preparato di surrene totale («Ergal» dell'Istituto Opoterapico Nazionale di Pisa) così come risulta dalla grafica N. 6.

Si procede contemporaneamente e a più riprese alla determinazione del valore di soglia con il metodo di ricerca suesposto. È facile osservare nella grafica N. 6 che le variazioni del valore di soglia si effettuano nello stesso senso di quelle della glicemia; con l'elevarsi del valore glicemico, anche quello di soglia va aumentando; tali variazioni però, non sono quantitativamente e proporzionalmente uguali, nel progressivo accentuarsi dei valori della glicemia, la soglia si è lasciata man mano distanziare, perchè questa va elevandosi in misura sempre minore, cosicchè le curve rappresentative dei valori rispettivi, tendono ad una divergenza che si fa gradatamente maggiore. Ne risulta, che più la glicemia si accresce e più il valore di soglia tende a distanziarsi da essa; è quanto dire che sotto l'influenza della dieta idrocar-

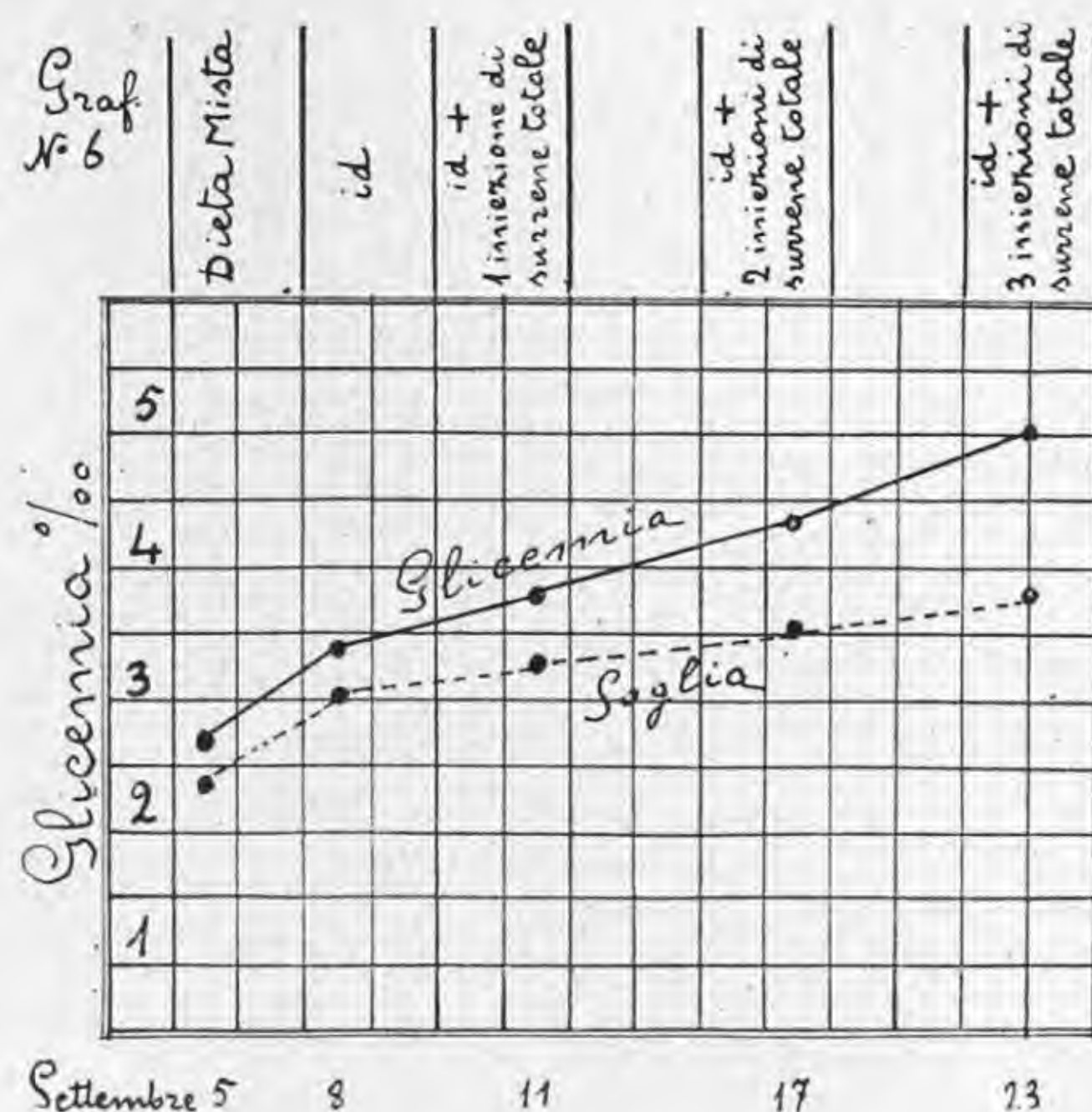
bonata e della medicazione surrenale, il punto d'inflessione della curva della soglia, cioè il punto dell'apparente accollamento tra le due curve, tende ad abbassarsi in maniera progressiva.

Dal seguente specchietto (Tabella N. 1) nel quale sono riportati i valori attraverso cui si procedette alla ricerca della soglia, appare in modo chiaro, il progressivo distanziarsi del valore di soglia da quello della glicemia.

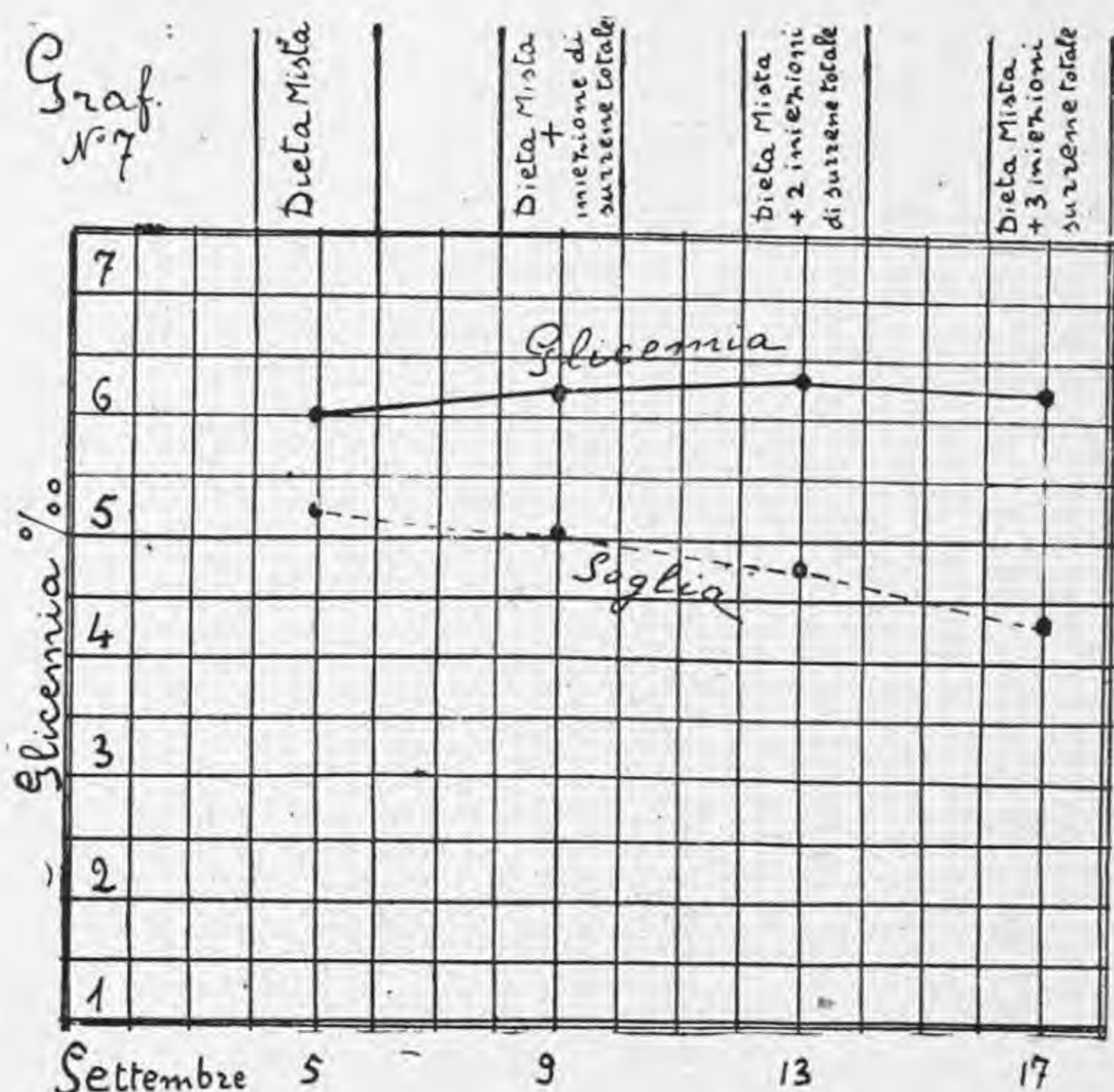
TABELLA I.

Esperienza Data	Azotemia	Costante	Zucchero Urine		Glicemia	Soglia	Distanziamento della soglia dalla glicemia
			Concentraz.	Debit zucchero 24 ore			
1ª 5 Settembre	0,41	0,074	8 °/₀₀	38,01	2,60	2,341	0,259
2ª 8 Settembre	0,33	0,061	9 °/₀₀	60,27	3,33	3,06	0,27
3ª 11 Settembre	0,34	0,086	14 °/₀₀	66,93	3,75	3,29	0,46
4ª 17 Settembre	0,44	0,088	17,700	112,47	4,28	3,63	0,647
5ª 23 Settembre	0,48	0,082	52 °/₀₀	262	5	3,79	1.21

Altro fatto importante che emerge dalla grafica N. 6 e dallo specchietto che precede, è che il distanziamento tra le due curve, e più precisamente, la divergenza del valore di soglia da quello della glicemia è tanto più accentuato

per quanto più intenso è lo stimolo che induce l'aumento del tasso dello zucchero nel sangue. Infatti nelle 24 ore che precedettero la 5ª esperienza sul caso di cui ci occupiamo, furono praticate tre iniezioni di surrene, ed ecco che il distanziamento del valore di soglia da quello della glicemia, raggiunge la considerevole cifra di gr. 1,21.

***

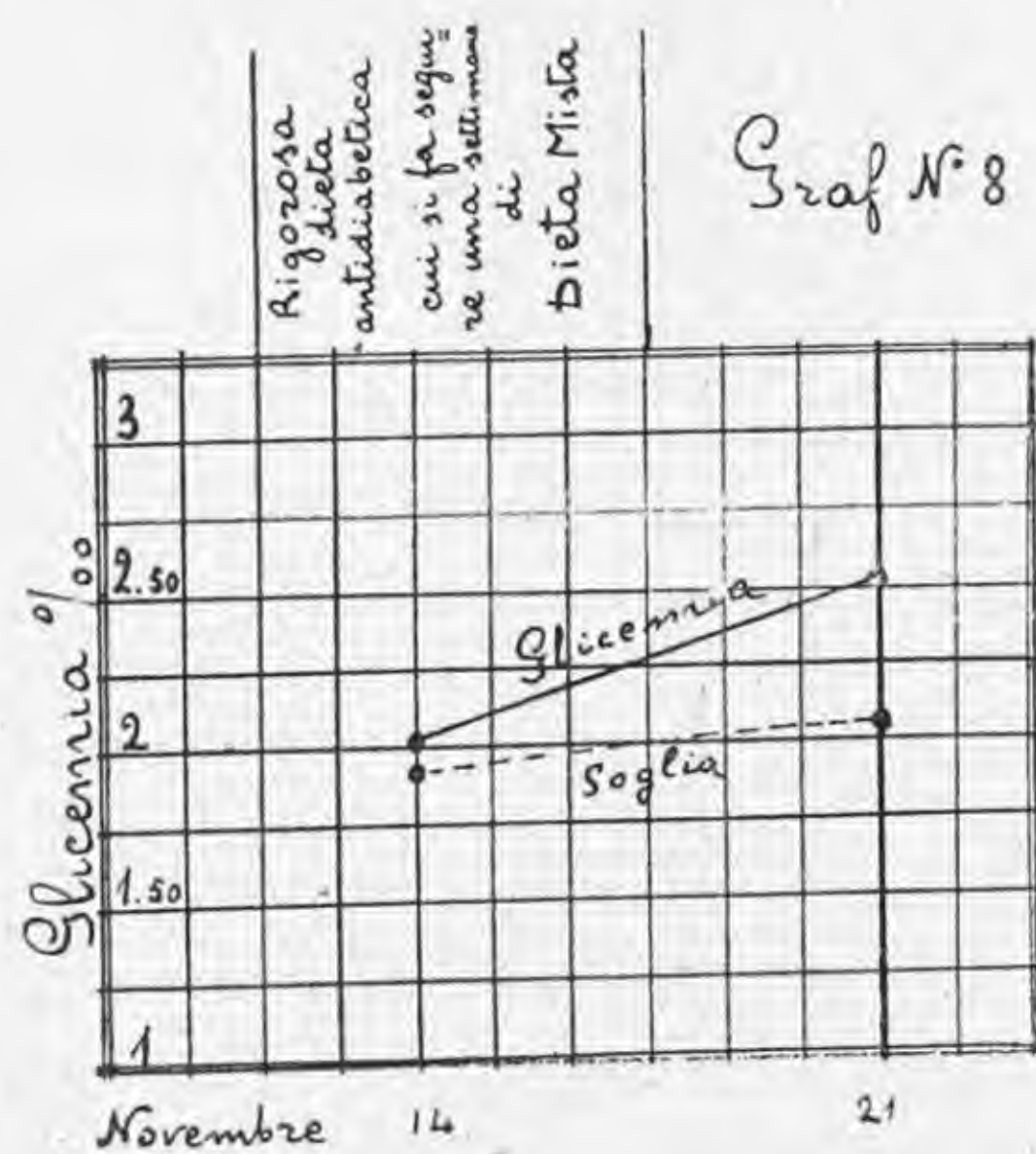
Non meno dimostrativo è il caso che segue; esso concerne una vecchia paziente la quale soffre di diabete piuttosto grave da tempo indeterminato. A distanza di quattro giorni l'una dall'altra vengono eseguite quattro determinazioni del valore della soglia, mantenendo la paziente a un regime dietetico misto e praticandole delle iniezioni di surrene, così come risulta dalla seguente grafica (graf. N. 7).

Sotto l'influenza dell'ormone surrenale, che eccita la mobilitazione dei carboidrati, vediamo anche qui la curva della soglia divergere in modo progressivo da quella della glicemia. La grafica N. 7 mostra nel modo più evidente l'azione depressiva che l'ormone surrenale esercita sul valore di soglia; è facile osservare come il tasso glicemico subisca contemporaneamente solo dei lievi spostamenti. Resta perciò dimostrato che il fenomeno della divergenza della soglia dalla glicemia, che noi vediamo effettuarsi sotto l'influenza della medicazione surrenalica, non è un semplice corollario dell'innalzamento del tasso glicemico, che quella è pur capace di provocare, ma è altresì l'espressione di una particolare azione dell'adrenalina sui rapporti esistenti tra soglia e glicemia.

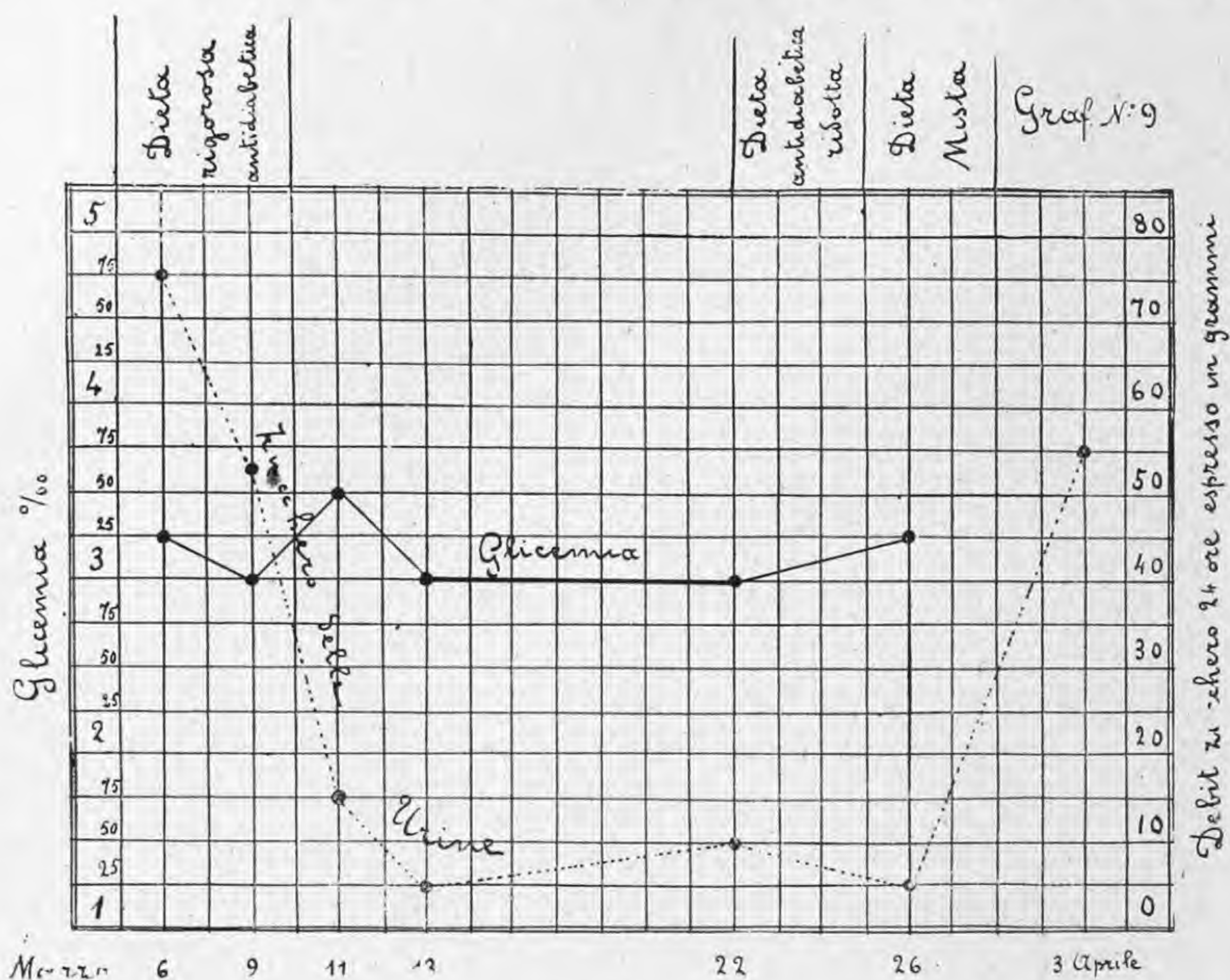
Nella tabella che segue, riporto i valori che servirono alla determinazione del valore di soglia nel caso in esame; viene messo inoltre in evidenza il progressivo distanziamento tra glicemia e soglia nelle varie esperienze eseguite.

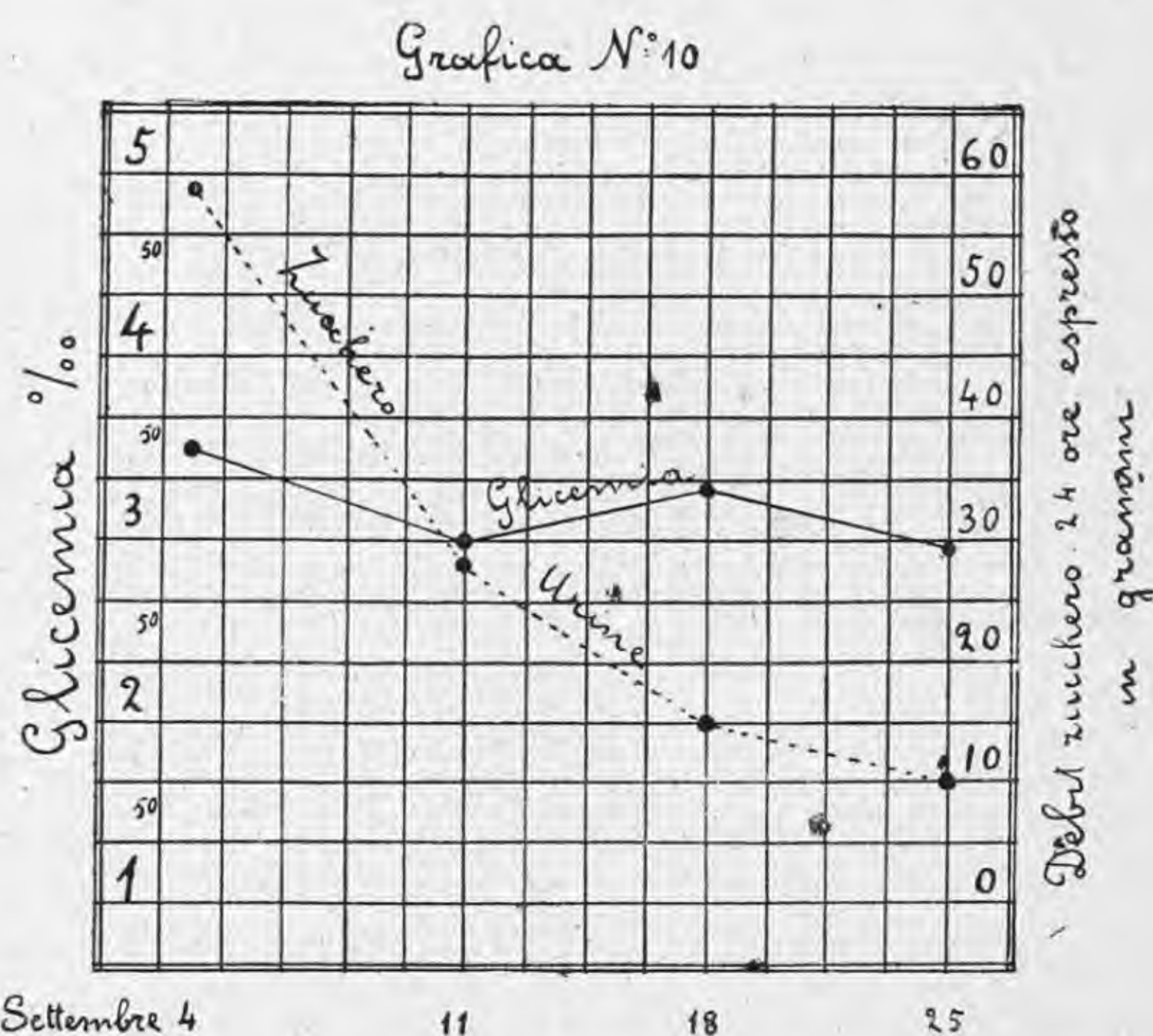
TABELLA II.

Esperienza Data	Azotemia	Costante	Zucchero Urine		Glicemia	Soglia	Distanziamento della soglia dalla glicemia
			Concentraz.	Debit zucchero 24 ore			
1ª 5 Settembre	0,17	0,066	50 °/₀₀	170,75	6 °/₀₀	5,23	0,77
2ª 9 Settembre	0,42	0,09	49 °/₀₀	188,16	6,18	5,08	1,10
3ª 11 Settembre	0,48	0,14	58 °/₀₀	145,87	6,35	4,77	1,58
4ª 13 Settembre	0,55	0,16	48 °/₀₀	174	6,25	4,37	1,88

La terza osservazione è stata eseguita in una donna tubercolosa affetta da diabete non grave. Viene praticata una prima determinazione dopo un prolungato periodo di dieta antidiabetica; la seconda determinazione del valore di soglia è effettuata dopo una settimana di dieta mista, ricca in sostanze idrocarbonate. Dalla grafica N. 8 che segue risulta in modo netto il fenomeno della divergenza dei valori di soglia con quelli della glicemia.

***

Trovo inoltre opportuno riferire su due osservazioni da me effettuate in soggetti diabetici sottoposti a regime di restrizione idrocarbonato. La prima di esse si riferisce a una diabetica molto grave che io potei osservare per oltre un mese in ospedale. La grafica N. 9 dimostra in modo evidente il progressivo e marcato attenuarsi della glicosuria in questa paziente sotto l'influenza del regime antidiabetico, e ciò senza che la glicemia abbia subìto alcuna rilevante oscillazione.

L'importante fenomeno non potrebbe altrimenti spiegarsi se non con l'ammettere la convergenza del valore della soglia, verso quello della glicemia.

e che cioè sotto l'influenza della restrizione idrocarbonata, il valore di soglia siasi elevato.

L'altra osservazione, come dimostra la grafica N. 10 permette di trarre

una identica deduzione circa l'influenza che il regime di restrizione idrocarbonato, esercita sul valore di soglia.

È facile rilevare anche qui come il tasso della glicemia nelle varie determinazioni eseguite sia di poco diminuito, nel mentre che evidentissima e progressiva è stata la attenuazione della glicosuria.

***

L'insieme dei risultati ottenuti mi sembrano oltremodo dimostrativi; nel loro intimo significato essi collimano perfettamente con quelli ottenuti dagli autori francesi, Chabanier, Lebert e Lobo-Onell, e conducono alle seguenti conclusioni:

1) La soglia di eliminazione dello zucchero, che è quanto dire la barriera che il rene oppone al passaggio di questo importante elemento, contrariamente alla classica dottrina professata dalla maggioranza degli autori, è rappresentata da un valore che nello stesso individuo è suscettibile di subire importanti variazioni sotto l'influenza di cause diverse.

2) Le variazioni del valore di soglia in linea generale si verificano nello stesso senso di quelle della glicemia, ma non si effettuano in modo proporzionatamente uguale.

3) Fra i diversi fattori capaci di agire sui rapporti tra i valori di soglia e di glicemia, la restrizione idrocarbonata e la medicazione insulinica agiscono in modo diametralmente opposto al regime di somministrazione carboidrata e alla medicazione adrenalinica; mentre i primi tendono ad innalzare il punto di apparente accollamento tra i due valori, punto denominato anche « d'inflessione », conducendo ad una elevazione del valore di soglia; i secondi fattori portano ad una divergenza tra i due valori, per la manifesta depressione che essi esercitano sul valore della soglia.

Roma, 30 dicembre 1927.

BIBLIOGRAFIA.

P CHABANIER, M. LEBERT, C. LOBO-ONELL. *Rôle du rein dans le diabète sucré.* Presse Médicale, 30 juin 1926-27 août 1927-7 sept. 1927.

CL. BERNARD. *Leçon sur le diabète et la glicogènese animale*, 1877.

R. LEPIN. *Nécessité d'admettre l'intervention d'un élément rénal dans la diabète.* Congrès français de Médecine, 14 août 1895 et Revue de Médecine, 1896, pag. 594.

G. KLEMPERER. *Ueber regulatorische Glicosurie und renalen diabetes.* Berichte des Vereins für innere Medizin, Berlin, 18 maj 1896.

K. FABER et A. NORGAARD. *Studies on the threshold for glycosuria.* Acta med. Scandinavica, t. LIV, 1921, pag. 289.

K. FABER et K. M. HANSEN. *The determination of the threshold of glycosuria and the error involved.* Acta Medica Scandinavica, t. LVIII, 1923, pag. 372.

L. AMBARD, H. CHABANIER et LOBO-ONELL. *Étude sur le senil de la sécretion chlorurée.* Arch. urol. de la Clinique de Mecker, t. I, pag. 39-71, 1913.

H. CHABANIER, M. LEBERT et C. LOBO-ONELL. *Du mode d'action des regimes restreintes en hydrate de carbone.* Bulletin Médical, 20 juillet 1921.

R. HATHEHOL. *Blood sugar studies, with special regard to the threshold of glycosuria in diabetes mellitus and benign chronic glycosuria.* Acta Medica Scandinavica, Supplementum VIII, Christiania 1924, Morten Johausens.

CH. ACHARD. *Les troubles des échanges nutritifs.* Biologie Médicale, vol. XVII, n. 10.

E. FRANK. *Ueber experimentelle nu Klinische glykosurien renalen Ursprungs.* Archiv für experiment Path. und Pharm., t. LXXII, 1913, pag. 387.

L. HAMMAN et I. I. HIRSHMAN. *Studies on blood sugar.*

P. RONDONI. *Elementi di Biochimica.* Un. Tip. Ed Torinese.

III.

Istituto di clinica medica della R. Università di Modena
Direttore: Prof. Pietro Sisto

Il comportamento dello zucchero nel sangue e nei versamenti addominali dopo ingestione di glucosio

per il dott. Bartolomeo Bisbini, aiuto.

Lo studio delle proprietà fisiche, chimiche e fisico-chimiche degli essudati e trasudati, limitato un tempo a poche ricerche che si ritenevano fondamentali, è andato negli ultimi tempi estendendosi notevolmente per l'introduzione nella pratica degli esami clinici, di tecniche e metodiche che, per la loro delicatezza, non erano ancora uscite dall'ambito dei laboratori di scienze biologiche pure.

Tali studi se hanno una grande importanza dottrinale non sono tuttavia privi di pratico interesse in quanto essi, oltre al portare nuova luce sull'intero meccanismo della trasudazione e dell'essudazione, contribuiscono ancora alla differenziazione fra essudati e trasudati la quale, semplice nel maggior numero dei casi, diventa assai difficile e complicata nonchè oscura, nei casi in cui il versamento presenta dei caratteri ora dell'uno ora dell'altro, oppure caratteri intermedi fra quelli classici degli uni e degli altri.

Le ricerche di uso quotidiano sugli essudati e sui trasudati limitate alla prova di Rivalta, alla determinazione della densità, al dosaggio dell'albumina e all'esame citologico del sedimento, sono state in tempi recenti integrate da numerose altre tendenti sempre allo scopo di differenziare i vari versamenti ed indagarne la natura, l'origine, il significato. Così si è dai singoli ricercatori dato valore ora al comportamento della conducibilità elettrica che sarebbe maggiore negli essudati che nei trasudati, al punto crioscopico, alla tensione superficiale, alla reazione attuale (Ph), al contenuto in cloruri, in urea, in bilirubina, in colesterina, al rapporto fra sierina e globulina.

Da questi studi è anche risultato che, come i liquidi normali dell'organismo vanno soggetti a continue modificazioni fisiche, chimiche e fisico-chimiche, dipendenti da molteplici fattori (alimentazione, temperatura, lavoro, stagione, ecc.) altrettanto avviene dei liquidi patologici e quindi dei versamenti. Questi ultimi infatti, subiscono delle variazioni le quali però, a differenza di quanto avviene nei liquidi normali, si manifestano di solito con maggiore lentezza ed oscillano in limiti piuttosto ristretti.

Ma gli studi più interessanti sono certamente quelli che si riferiscono al diverso comportamento dei vari componenti nei versamenti e nel sangue, nelle diverse condizioni morbose. A questo riguardo vennero studiati in modo particolare:

1) La reazione attuale (Ph) che negli essudati sarebbe più alcalina (Orsi) di quella del sangue, mentre nei trasudati i valori sarebbero molto vicini fra

sangue e liquido. Possono (Melli) considerarsi come essudati i liquidi con Ph. inferiore a 7,60; come trasudati i liquidi con Ph. superiore a 7,70. Le cifre intermedie sono date da liquidi non sicuramente classificabili.

2) I cloruri sono contenuti in quantità quasi uguale nel sangue e nei liquidi senza differenze notevoli tra essudati e trasudati.

3) L'urea varierebbe di poco fra essudati e trasudati e fra questi ed il sangue.

4) La bilirubina sarebbe contenuta in quantità minore, sia negli essudati come nei trasudati, che nel sangue e non vi sarebbero differenze fra gli uni e gli altri (Orsi).

5) La colesterina si trova negli essudati in quantità dosabile; indosabile invece, o dosabile soltanto quando la colesterinemia è elevata, nei trasudati.

***

Fra i componenti dei liquidi patologici che la tecnica chimica moderna ha permesso di studiare con assai maggiore precisione che non nel passato, vi è lo zucchero.

Già da molto tempo era stata notata la presenza del glucosio nei liquidi patologici.

Nel 1855 Senator, fondandosi sul reperto di Grohe di una sostanza riducente nei versamenti, tentò di utilizzare tale reperto nei liquidi addominali per la diagnosi differenziale tra essudati e trasudati.

Uno dei primi studi molto importanti sull'argomento è quello di Rotmann il quale, in 110 liquidi esaminati trovò zucchero identificabile per mezzo del polarimetro e della fermentazione, ad esclusione dei liquidi purulenti.

Fra i molti lavori su questo argomento, è di somma importanza quello di Hegler e Schumm i quali tentarono di utilizzare la presenza di zucchero nei liquidi, a scopo diagnostico, in quei casi dove le altre ricerche avevano dato risultati contradditori. Essi, innanzi tutto, trovarono delle differenze sostanziali nel contenuto zuccherino, fra essudati e trasudati. Nei versamenti infiammatori essi trovarono scarsi valori di zucchero, mentre invece nei trasudati trovarono quantità di zucchero relativamente alte corrispondenti, od anche superiori, ai valori della glicemia. Tale differenza (sempre secondo H. e S.) dipende dal fatto che negli essudati sono contenuti dei leucociti dai quali si separa un fermento glicolitico che conduce alla distruzione del glucosio. Essi poi non hanno potuto trovare delle differenze, nei riguardi dello zucchero, fra essudati specifici e non specifici e fra edemi di origine cardiaca e quelli di origine nefritica.

Non tutti sono concordi però con quanto hanno osservato H. e S.. Rypins, per es., non trovò differenze nel contenuto in glucosio fra essudati e trasudati e Saito trovò valori in zucchero negli essudati maggiori che non nei trasudati. Melli conclude che « il comportamento in zucchero è negli essudati uguale o lievemente superiore che nel sangue ed è nettamente superiore nei trasudati » Orsi afferma che il dosaggio dello zucchero in un liquido non può costituire un elemento che deponga per la sua natura di essudato o trasudato ed afferma

che il glucosio negli essudati non ha rapporto con quello del sangue, al contrario di ciò che avviene per il trasudato.

La maggior parte degli AA. però, è del parere di H. e S. non solo nell'ammettere che negli essudati lo zucchero sia in quantità molto minore che nel rispettivo sangue ma anche nel ritenere che la causa dell'abbassarsi del contenuto zuccherino sia dovuta ad azione glicolitica dei leucociti. Lepinè, Bould, ecc. trovarono anche che quanto più grande è il numero dei leucociti tanta più accentuata è la glicolisi.

Le idee di H. e S. godono, a dir vero, molto favore. La questione però non è completamente perduta per gli oppositori della loro ipotesi. Da qualche AA. (Nathan) sono stati descritti dei casi di liquidi purulenti contenenti cospicua quantità di zucchero.

Burger invece attribuisce un alto valore per la glicolisi, alla concentrazione degli idrogenioni e l'optimum di questo fenomeno sarebbe legato, secondo questo A., ad una data concentrazione di questi. Non entrerebbe in questione quindi l'azione dei leucociti.

Contro il concetto della glicolisi leucocitaria stà inoltre il fatto che se si esamina lo zucchero nel siero e nei corpuscoli di sangue separatamente lo si trova presente nel primo e non nei secondi. La membrana dei leucociti anzi, sembra addirittura impermeabile allo zucchero (Otto, Mering, Lepinè, ecc.). Se si ripete poi l'esperienza dopo morte, si trova che i leucociti si sono addirittura imbevuti di zucchero, ciò che non dovrebbe avvenire se possedessero proprietà glicolitiche. Se poi risulterà confermato quanto ha osservato Orsi e cioè che « nelle cavità sierose i liquidi tendono col tempo ad aumentare il loro contenuto in glucosio » la teoria della glicolisi leucocitaria verrà seriamente compromessa.

***

Come appare dai brevi cenni sommariamente ora riportati sullo stato attuale della questione, il problema della differenza di contenuto in glucosio fra trasudati ed essudati non è ancora risolto, non solo, ma non sono ancora stati ricercati a sufficienza i rapporti che intercorrono tra il glucosio dei versamenti e quello del sangue.

Allo scopo di portare un personale contributo alla questione, io ho seguito due ordini di ricerche:

1) Ho determinato il contenuto in glucosio di essudati e trasudati e contemporaneamente del sangue.

2) Ho studiato quali modificazioni possono intervenire nel contenuto in glucosio negli essudati e nei trasudati quando venga sperimentalmente modificato il contenuto in glucosio del sangue, cioè durante l'iperglicemia alimentare.

Questo studio per quanto a me consta da un attento esame della letteratura specialmente degli ultimi anni, non è stato da alcun A. intrapreso.

Trattandosi di praticare dei dosaggi dello zucchero ripetuti a breve distanza di tempo, la ricerca è resa possibile solo dall'impiego del metodo di Bang. Con esso infatti si può eseguire un esatto dosaggio di zucchero con pic-

colissime quantità di materiale e per questo esso ha reso dei servigi molto grandi alla biologia. I pregi di questo metodo, da molto tempo in uso in questa Clinica, sono ormai a tutti noti e sarebbe inutile enumerarli ancora una volta.

Il prelievo del sangue e del liquido del versamento veniva fatto contemporaneamente e sempre al mattino, essendo il paziente digiuno. I risultati di questa prima serie di ricerche sulle quali non reputo opportuno dilungarmi si leggono nella seguente tabella.

TABELLA I.

Diagnosi	*Zucchero* Sangue	*Zucchero* Liquido
Leucemia miel. e perit. spec.	0,84	0,50
Peritonite tubercolare	0,96	0,69
Idem. idem.	0,84	0,51
Idem. idem.	0,80	0,58
Idem. idem.	0,95	0,65
Pleurite tubercolare	1,02	0,83
Idem. idem.	0,88	0,75
Idem. idem.	—	0,65
Idem. idem.	—	0,54
Pleurite da pneumotorace	—	0,15
Idem purulenta	—	0,46
Idem. idem.	—	0,65
Idrotorace cardiaco	—	1,16
Liquido di edema cardiaco	1,07	1,11
Morbo di Pick (vers. addom.)	0,94	1,11
Ascite e insuff. plurigland.	0,96	1,00
Cirrosi luetica	1,26	1,45
Cirrosi epatica volgare	1,00	1,02
Idem. idem.	1,04	0,95

Dalle ricerche riassunte nella tabella si può facilmente osservare che *negli essudati il contenuto in zucchero è molto basso rispetto alla glicemia mentre invece nei trasudati è in quantità uguale od anche maggiore a quella del sangue*. Per quanto possono dire le mie ricerche oserei anche affermare che lo zucchero contenuto negli essudati è in tanto minore quantità quanto più grave è l'andamento della forma clinica avendo riscontrato che le percentuali di zucchero più basse si trovano in essudati di vecchia data, senza tendenza al riassorbimento, e negli essudati purulenti.

***

La seconda serie di ricerche riguarda 9 ammalati con versamento addominale di varia origine. L'andamento dell'esperienza era il seguente:

Essendo il paziente digiuno fin dalla sera, il mattino seguente si dosava lo zucchero nel sangue e nel liquido addominale. Si facevano quindi ingerire al paziente, nel più breve tempo possibile, gr. 50 di glucosio sciolto in acqua e si ripetevano gli stessi dosaggi dopo mezz'ora, dopo 1 ora, dopo 1 ora e mezzo, dopo 2 ore, dopo tre ore, e dopo 4 ore, sia nel sangue come nel liquido.

La difficoltà maggiore che si incontra in questa prova è data dall'esame del liquido addominale, dovendo, per portare la esperienza a compimento eseguire ben sette prelevamenti. Dapprima introdussi nell'addome, lasciandolo

poscia in sito, un trequarti aghiforme, poi constatando che il lasciare in posto tale strumento per 4 ore costituiva un grave sacrificio per il malato che doveva restare tanto tempo immobile e che tale pratica non era scevra di pericoli a causa della difficoltà di mantenere una rigorosa asepsi, pensai di ripetere ogni volta la puntura dell'addome mediante un comune ago sottile montato su di una siringa sterilizzata a secco. Gli inconvenienti e pericoli presentati dal primo metodo, sono molto superiori a quelli incontrati nel secondo, che per sè stesso riesce innocuo e col quale non ebbi mai a lamentare alcun inconveniente.

I casi che mi servirono per questa esperienza furono 4 peritoniti tubercolari, un morbo di Pick, una cirrosi luetica con aortite, un'ascite con grave insufficienza pluriglandolare e due cirrosi alcooliche.

Su di ogni liquido furono poi, a parte, eseguite le comuni ricerche (densità, Rivalta, albumina, sedimento), per stabilire se si trattava di essudato o di trasudato.

I casi da me studiati si possono dividere in due gruppi: quelli con versamento infiammatorio e quelli con ascite. I risultati delle esperienze riunite nella tabella seconda, riescono anche più dimostrativi riportati sulle grafiche

TABELLA II.

Numero	Diagnosi	Zucchero a digiuno		Somministrazione di gr. 50 di glucosio											
				Dopo 1/2 ora		Dopo 1 ora		Dopo 1 ora e 1/2		Dopo 2 ore		Dopo 3 ore		Dopo 4 ore	
		Sangue	Liquido	Sangue	Liquido	Sangue	Liquido	Sangue	Liquido	Sangue	Liquido	Sangue	Liquido	Sangue	Liquido
1	Peritonite tub.	0.84	0.51	1.57	0.51	1.54	0.49	1.53	0.51	1.07	0.49	0.91	0.49	0.85	0.51
2	Id.	0.96	0.69	1.06	0.71	1.24	0.73	0.93	5.74	0.77	0.85	0.72	0.81	0.79	0.70
3	Id.	0.80	0.58	1.31	0.64	1.03	0.68	0.81	0.76	0.82	0.72	0.78	0.68	0.73	0.73
4	Id.	0.95	0.65	1.52	0.65	1.49	0.68	1.22	0.70	1.13	0.60	0.98	0.65	0.95	0.65
5	Cirrosi luetica. Aortite.	1.26	1.45	1.85	1.51	2.27	1.69	1.89	1.75	1.97	1.88	1.49	2.04	1.38	2.00
6	Morbo di Pick.	0.91	1.11	1.65	1.28	1.85	1.58	1.50	1.58	1.35	1.41	1.32	1.34	1.04	1.24
7	Insufficienza pluriglandolare. Ascite.	0.90	1.00	2.10	1.20	2.05	1.35	1.15	1.20	0.95	1.00	0.98	1.02	1.05	1.00
8	Cirrosi epatica.	1.00	1.02	1.45	1.02	1.58	1.20	0.85	0.78	0.98	1.00	0.75	1.00	1.10	1.28
9	Id.	1.04	0.95	1.85	0.94	1.70	1.04	1.62	1.40	1.05	1.20	0.73	1.20	0.90	1.00

Nei casi di peritonite, mentre si ha una curva glicemica che non differisce dalla norma, troviamo che *lo zucchero nell'essudato, che è in quantità molto minore che nel sangue* (0,51; 0,69; 0,58; 0,65), *non varia o varia di poco durante il periodo della iperglicemia.*

Nei casi di ascite, dopo somministrazione del glucosio, ho notato invece *delle nette modificazioni dello zucchero del liquido e sono riuscito a costruire una vera e propria grafica dell'andamento di tali modificazioni* (1).

(1) Credo opportuno di osservare che, a mio avviso, non deve essere l'ampiezza delle oscillazioni a maggiormente richiamare la nostra attenzione poichè si comprende come questa debba essere in rapporto non solo con la lesione che ha determinato il versamento e colla quantità di zucchero che è stato somministrato al paziente, ma anche con la quantità di li-

Queste esperienze che, oltre a mettere in evidenza una differenza netta fra essudato e trasudato dimostrano anche quale influenza abbia su questi la somministrazione di zucchero, ci permettono di trarre qualche conclusione sull'origine e sul comportamento dello zucchero nei versamenti.

In tutte le grafiche si può osservare (escluse le forme infiammatorie) come la curva dello zucchero nel liquido segua, in misura sia pure ridotta, la curva dello zucchero nel sangue, il che è in perfetta armonia con le leggi dell'osmosi. Un comportamento, al quale non saprei dare una spiegazione, si ebbe nel malato n. 5. Debbo però far notare che la ricerca venne eseguita quando il paziente era in condizioni molto gravi, premortali, ed il liquido era contenuto nell'addome in scarsa quantità.

Le mie ricerche debbono, a mio avviso, portare la nostra attenzione sullo stato della parete della sierosa anzichè sul suo contenuto per potere spiegare il diverso comportamento dello zucchero. I versamenti infiammatori (peritoniti tubercolari) ci hanno dimostrato di non essere o ben poco suscettibili di arricchirsi di zucchero quando questo venga loro offerto dal circolo sanguigno e abbiamo visto come tale comportamento sia in rapporto anche con la gravità dello stato infiammatorio della parete perchè in tre casi di peritonite si ebbero scarsissime modificazioni, mentre invece in un caso (n. 2), che passò poi a guarigione, lo zucchero ingerito era passato con minor difficoltà degli altri nel liquido.

Questa ricerca mi pare possa anche concorrere ad illuminare sullo stato della lesione della sierosa infiammata. Se è vero infatti che i liquidi patologici obbediscono alle leggi dell'osmosi, è innegabile il fatto che, quando si tratta di essudati, questi sono regolati con meccanismo assai più complesso. Tanto è vero che è possibile di solito portare delle modificazioni nei trasudati mediante la diuresi o il purgante; ciò che non si può ottenere, o in modo insignificante, in molti casi di essudati. Ed anche qui la gravità della malattia (leggi gravità dello stato infiammatorio della sierosa) non è senza importanza poichè sappiamo per esperienza clinica come in certi casi la diuresi ed il purgante abbiano una influenza favorevole anche sul riassorbimento del liquido infiammatorio.

Come ho accennato più sopra, alcuni AA. attribuiscono la ragione dell'inverso comportamento, nei liquidi infiammatori, fra zucchero e globuli bianchi ad un fenomeno di glicolisi esercitato dai globuli stessi.

Le mie ricerche hanno dimostrato come la quantità di zucchero nei processi infiammatori sia ben scarsa. Ora se ciò viene attribuito a proprietà glicolitiche dei leucociti del liquido, si dovrebbe arrivare in breve tempo non alla diminuzione dello zucchero ma bensì alla sua scomparsa assoluta poichè da una parte vi sarebbe in giuoco l'ostacolo all'entrata del glucosio, causa la infiammazione della sierosa e, dall'altra parte, vi sarebbe una causa costante di distruzione. Negli essudati anche purulenti, vi è una scarsa quantità di

quido contenuto nell'addome. Se infatti una certa quantità di glucosio penetra nel liquido ascitico, si metterà tanto meno in evidenza, dando delle cifre percentuali più basse, quanto più forte sarà la quantità del liquido. Per poter dare alle cifre dei valori assoluti, potrebbe forse essere indicato, se ciò fosse possibile, di fare ingerire al paziente una quantità di zucchero proporzionale alla quantità di liquido contenuto nell'addome.

zucchero il che si potrebbe spiegare date le difficoltà che questi incontra a passare dal sangue nel liquido anche senza invocare alcuna causa glicolitica.

I risultati di queste mie esperienze tenderebbero quindi a dimostrare che il meccanismo che regola il passaggio e la presenza del glucosio negli essudati è assai complesso nè facile a essere messo in evidenza. La scarsezza del glucosio in questi, in confronto della glicemia, può trovare sufficiente spiegazione nello stato della sierosa, la quale infiammata dovrebbe trattenere il glucosio nella corrente sanguigna, per altra parte la possibilità che la diminuzione stessa sia dovuta ad una distruzione del glucosio man mano passa nel versamento per opera di fermenti glicolitici non è del tutto da escludersi. Ricerche dirette in altro senso in corso nella nostra Clinica, potranno forse portar luce sulla questione.

CONCLUSIONI.

1) Il dosaggio dello zucchero può servire per la diagnosi differenziale fra essudati e trasudati. Nell'essudato lo zucchero vi è contenuto in molto minore quantità rispetto al sangue.

2) Negli essudati lo zucchero è sempre presente, ma in quantità molto minore quanto più spiccate sono le sue caratteristiche infiammatorie, così che le cifre più basse si hanno nei liquidi purulenti.

3) Nei trasudati vi è sempre molto zucchero e la sua quantità si aggira attorno a quella del sangue od anche la supera.

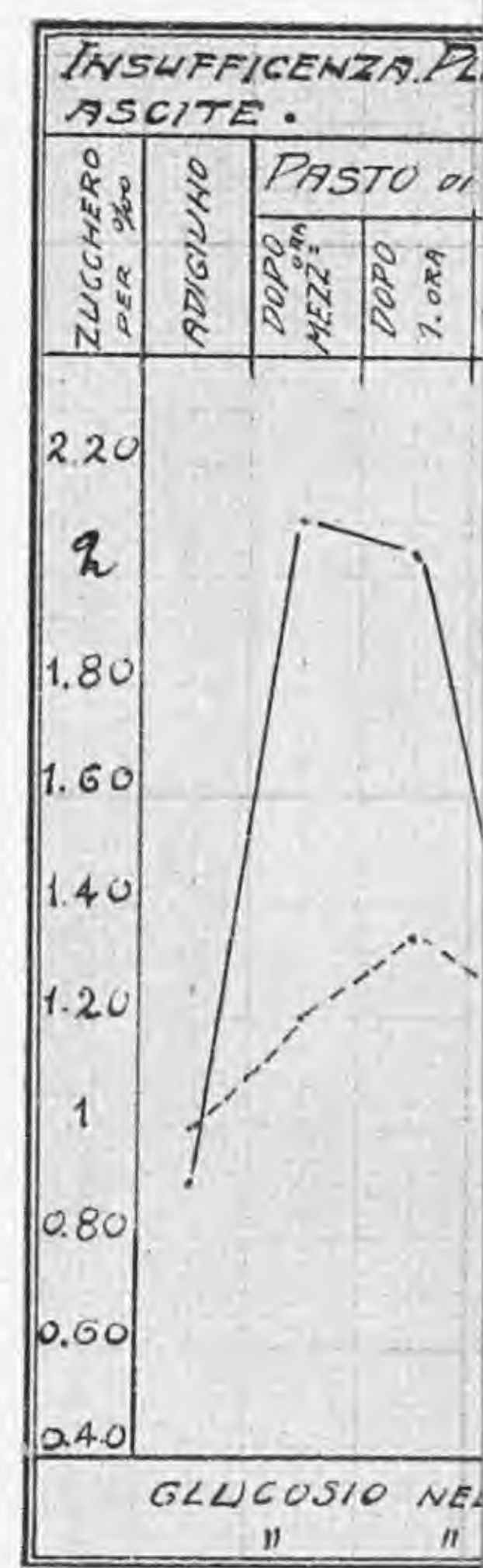
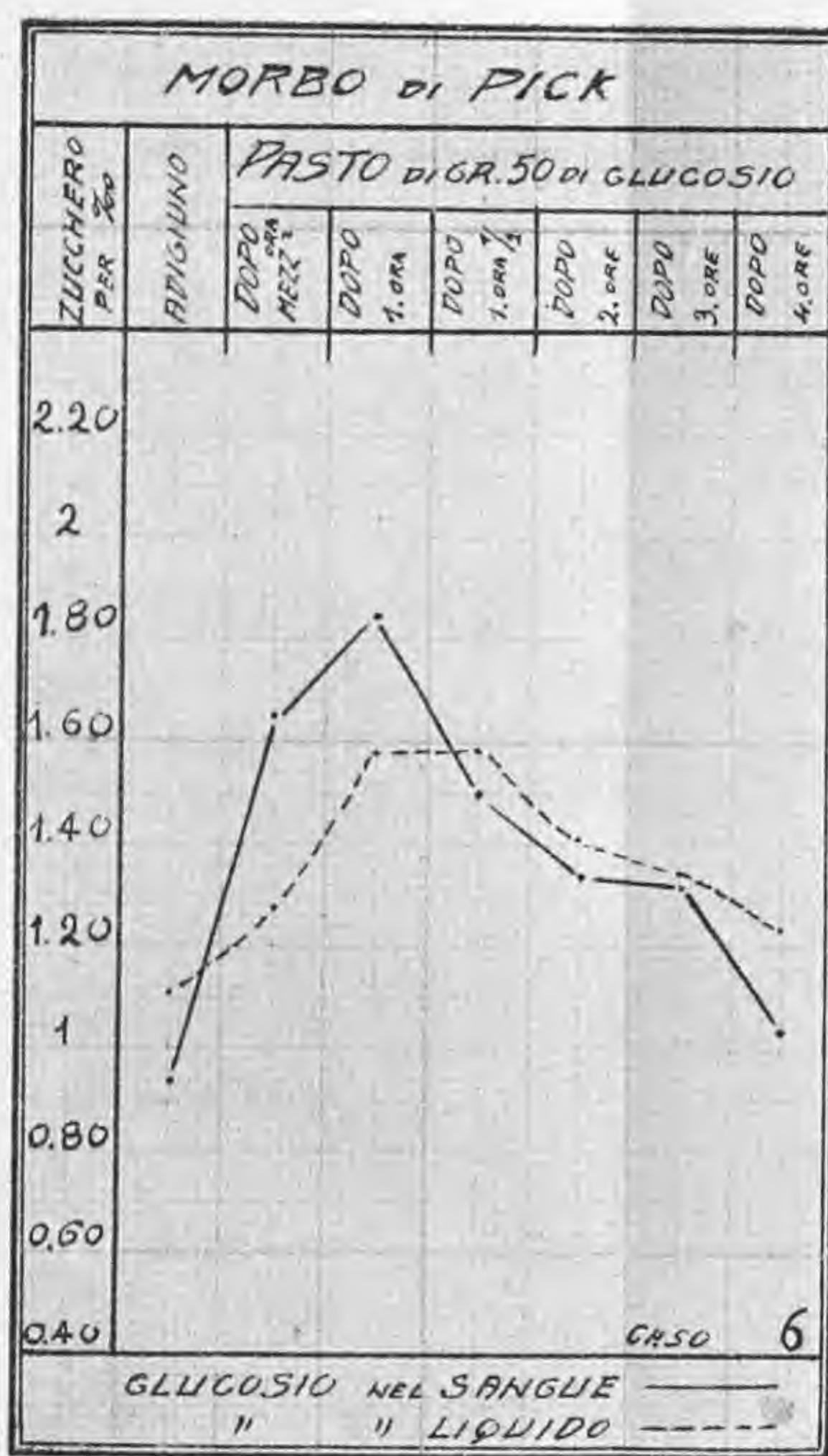
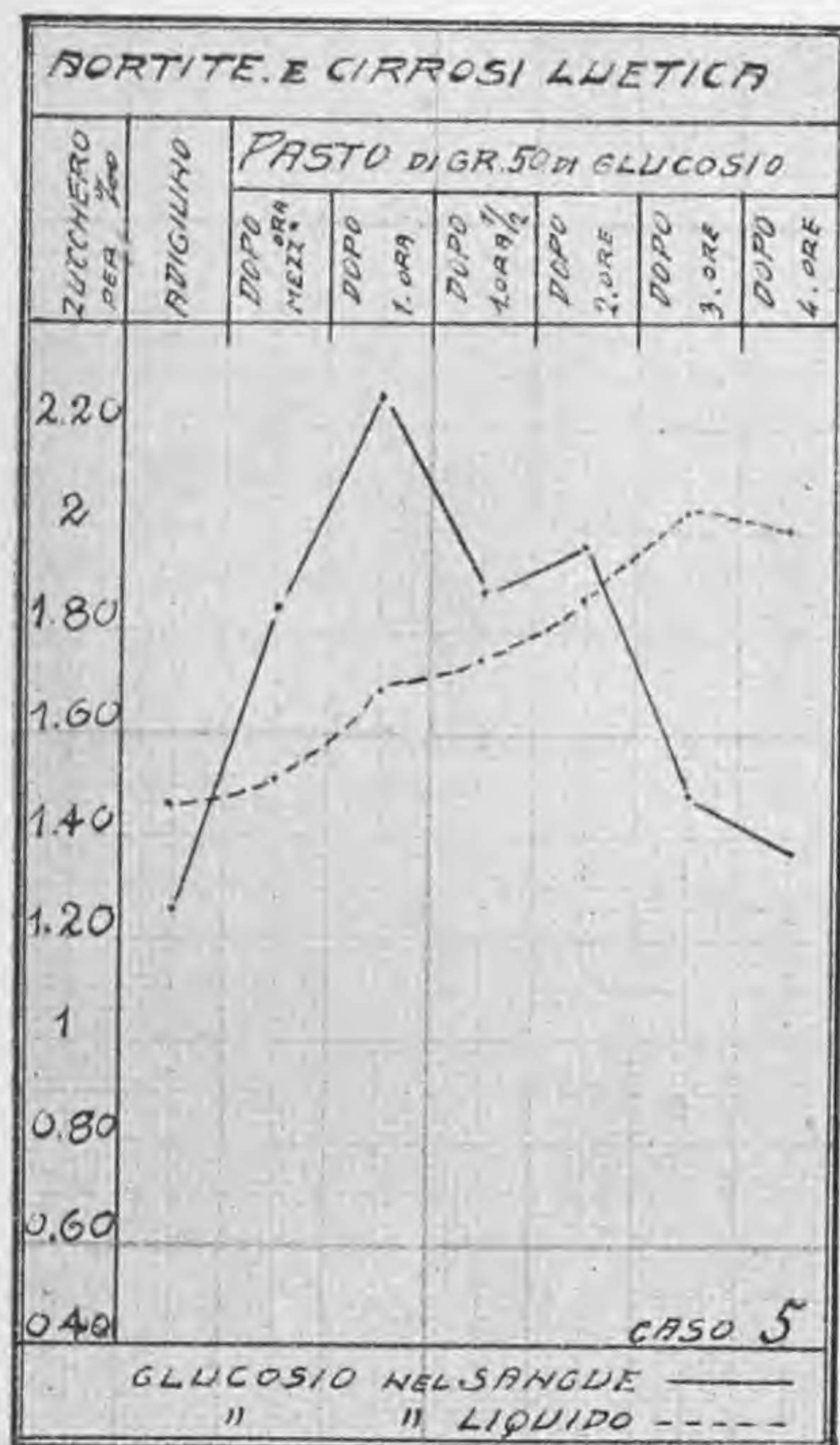
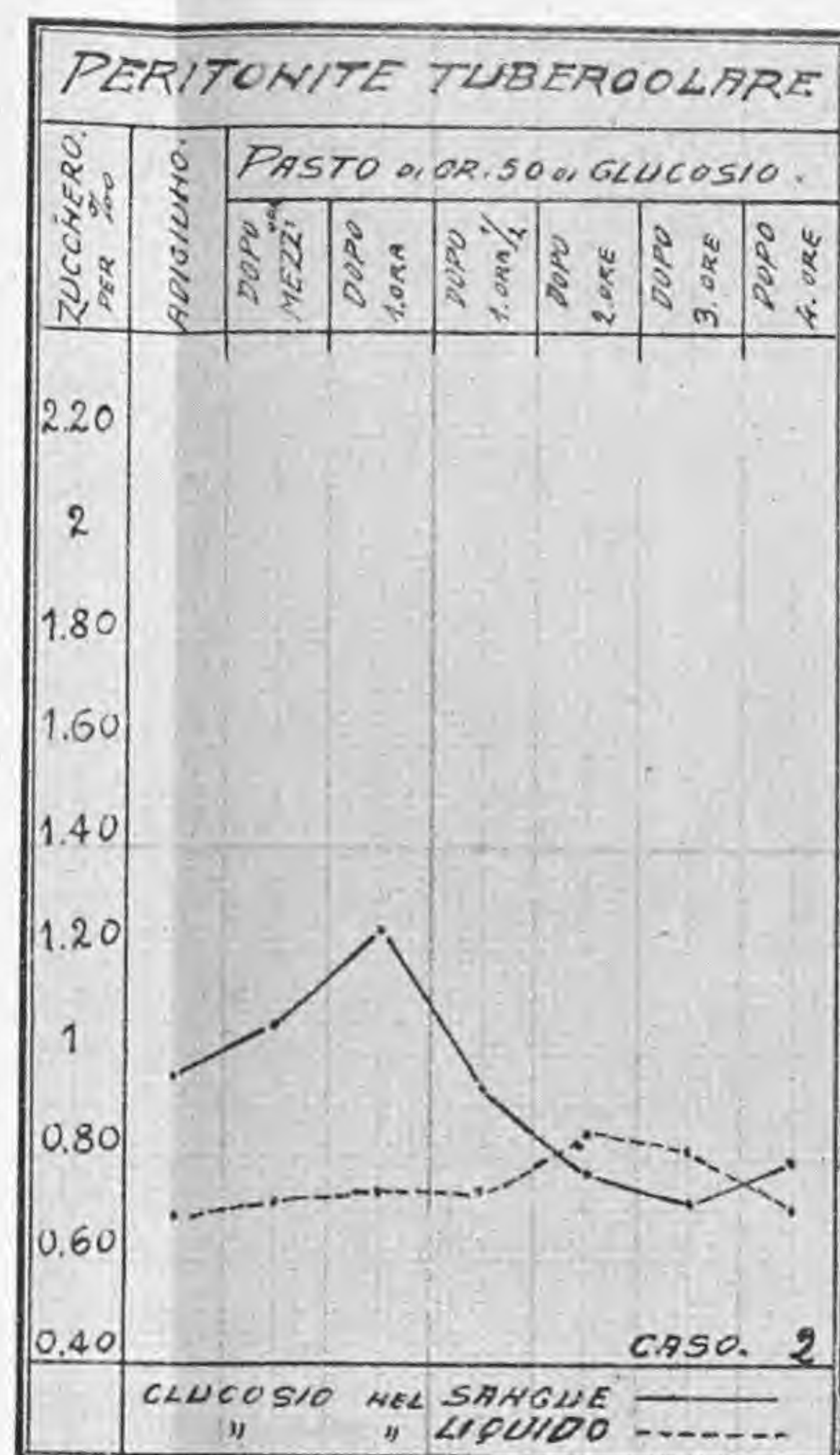
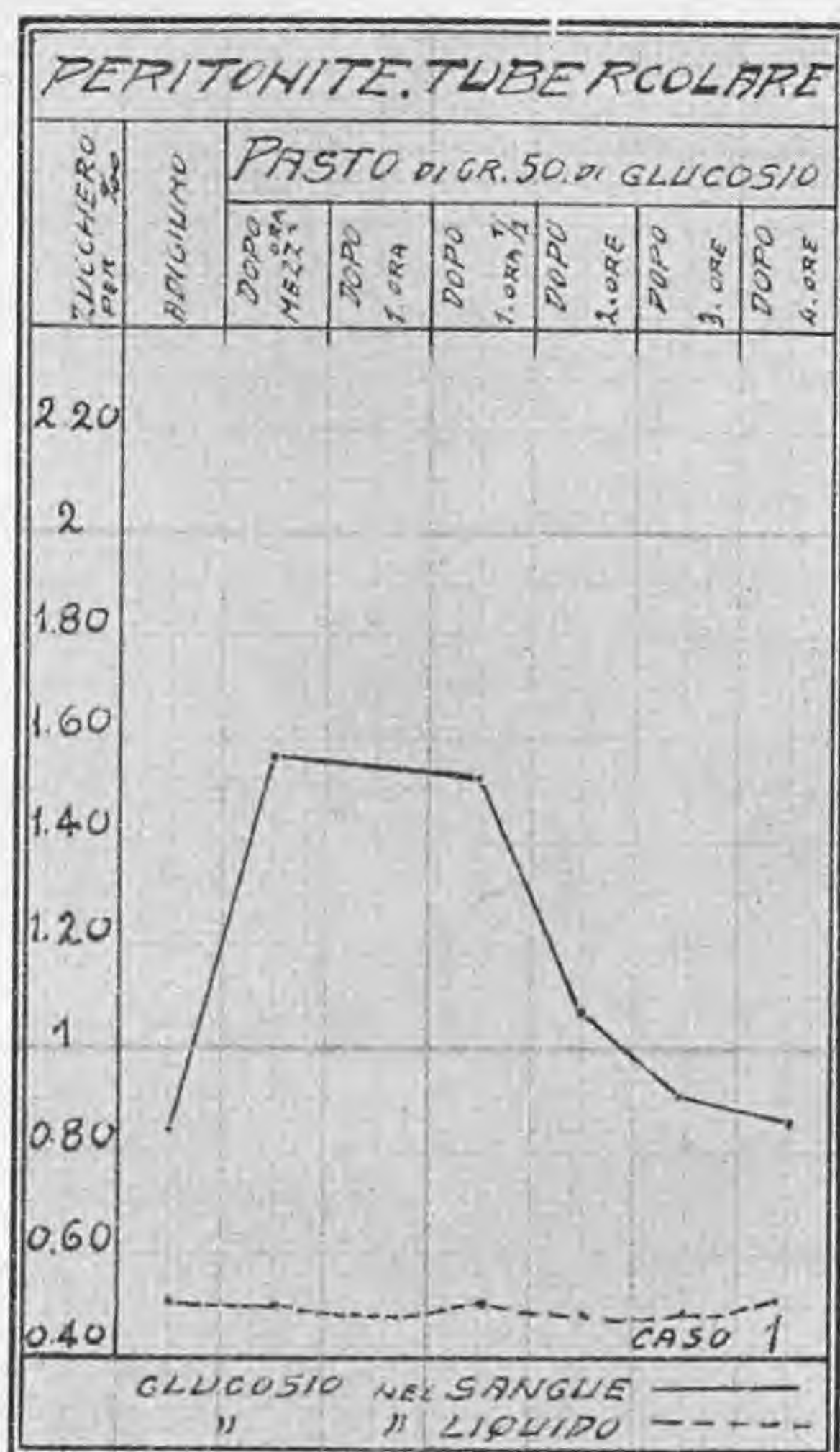
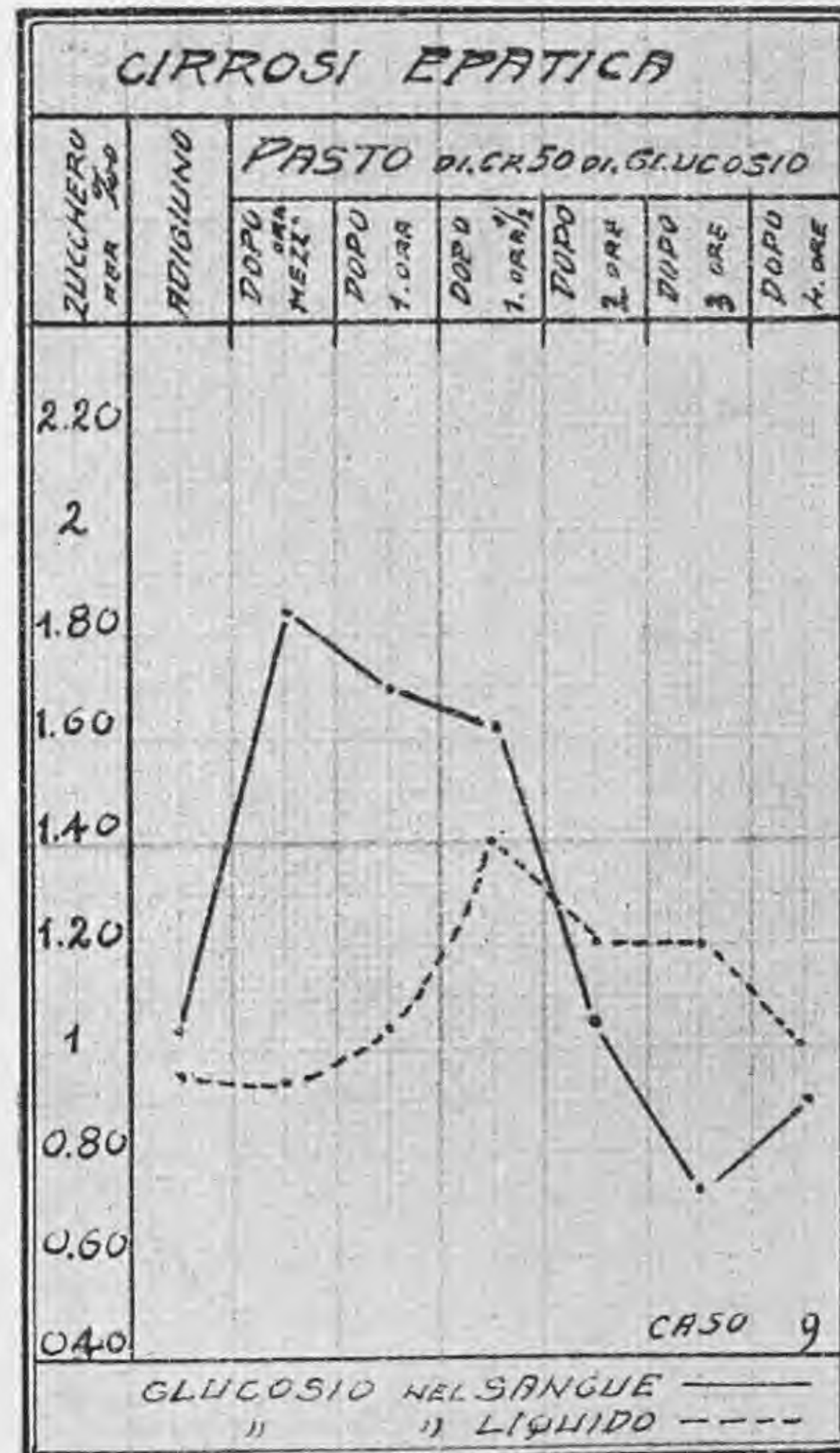
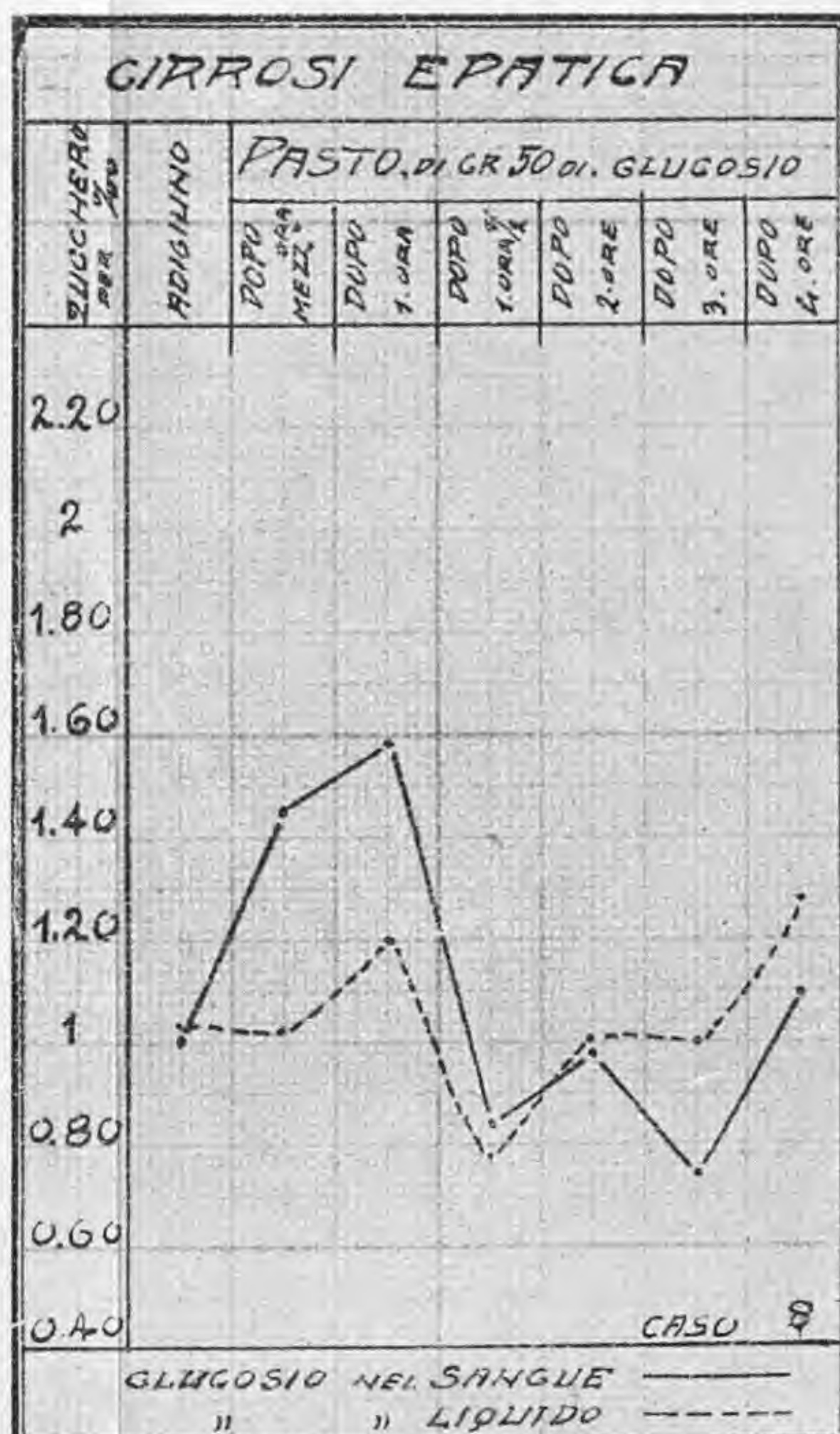
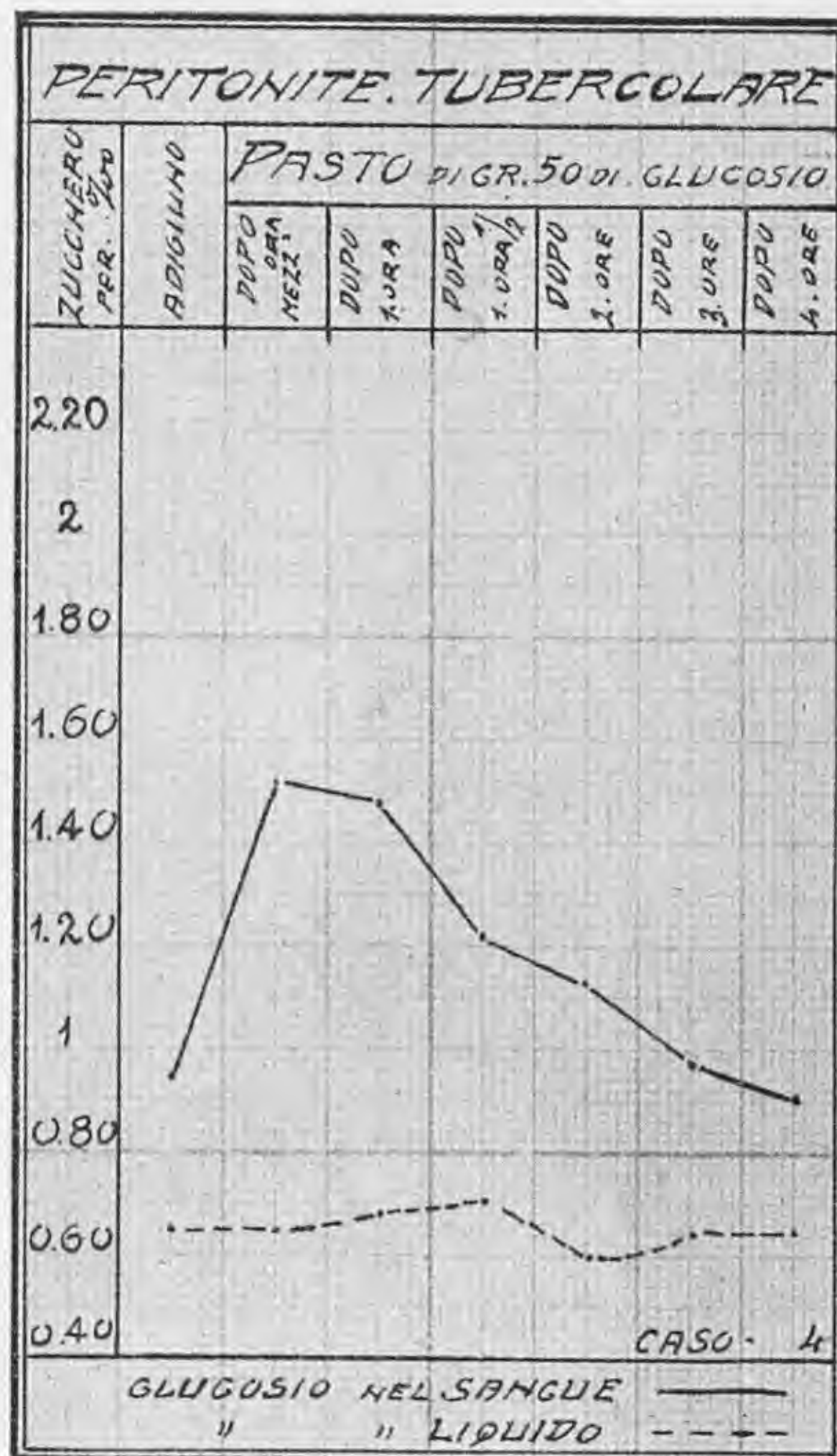
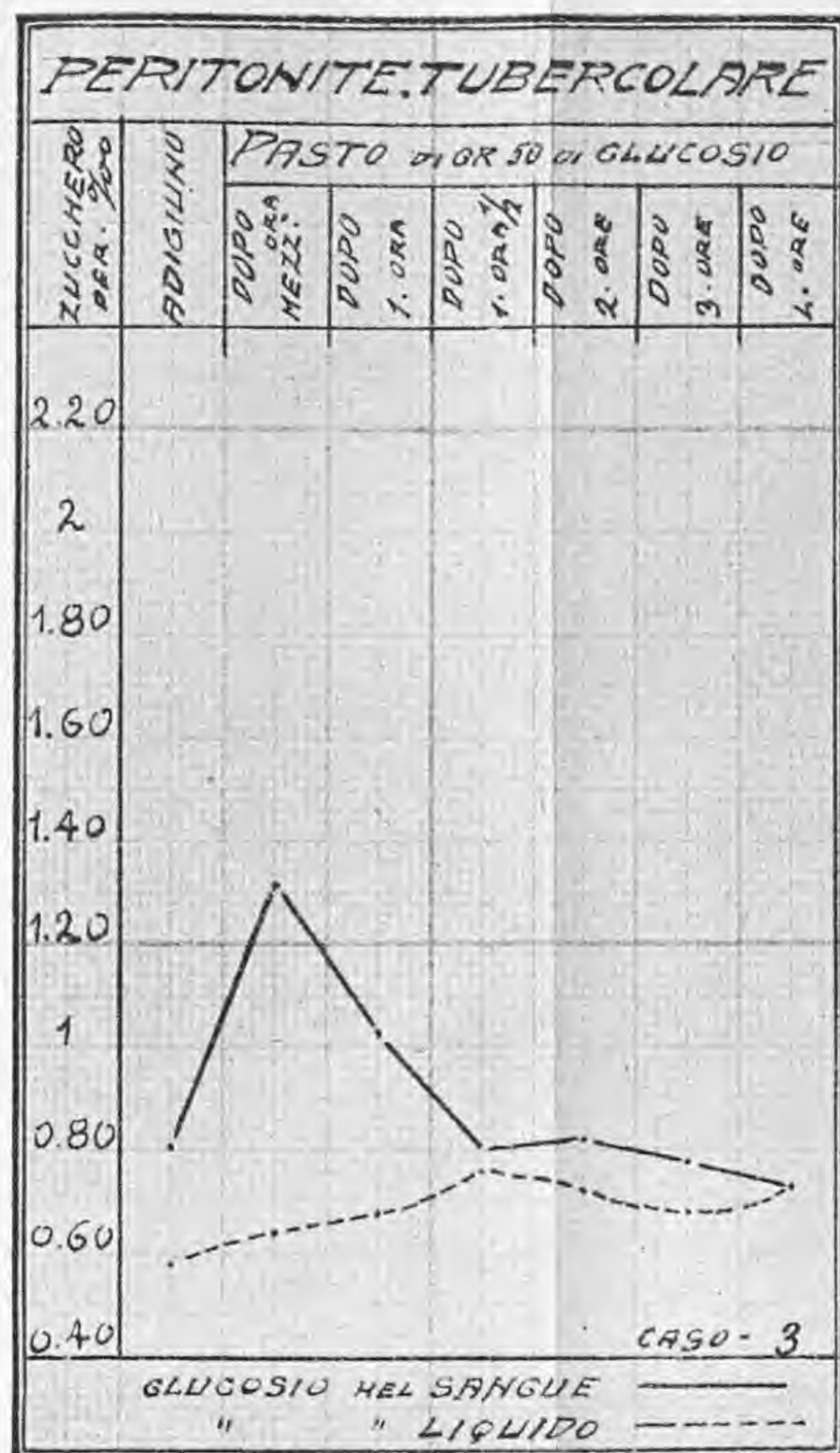
4) Facendo ingerire al malato, a digiuno, 50 gr. di glucosio si hanno delle oscillazioni nel contenuto in zucchero del liquido e tali oscillazioni sono minime o pressochè tali nell'essudato; molto più ampie invece nei liquidi ascitici.

5) La causa dello scarso contenuto in zucchero dei versamenti infiammatori è ancora oscura, e si può invocare per una parte l'intervento dei leucociti, per altra parte una alterazione della funzione osmotica della sierosa dipendente dalla infiammazione della medesima.

***

Al prof. Sisto, che mi fu largo di consigli e di aiuto desidero qui porgere i miei vivi ringraziamenti.

BIBLIOGRAFIA.

ADLESBERG e STERNBERG. Klin. Woch., 1925.
BOULD, LEPINÉ. Biochem. Zeitschr., 1911.
BURGER. Patholog. Physiol. Propedeud., 1924.
GROHE. Wurzburger Verhand., 1845.
HEGIER e SCHUMM. Mitteil. d. Mamburg Staatskranken., 1911-12.
MELLI. Lo Sperimentale, fasc. 4, 1926.
NATHAN. Inaugural Dissertation. Hamburg, 1926.
ID. Klin. Woch., 1927.
OTTO, MERING, LEPINÉ. Citati da NATHAN.
ORSI. Pathologica, 1926.
ORSI e VILLA. Folia Clin. Med. e Microscop., vol. I, fasc. 4.
RIPINS. Arch. of Internal., 1922.
ROTMANN. Münch. Med. Woch., 1898.
SAITO. Nippon Geka Gakkai Zas., 1 Jarg.
SENATOR. Citato da NATHAN.

IV.

POLICLINICO UMBERTO I IN ROMA - VII PADIGLIONE
diretto dal prof. U. ARCANGELI.

Le alterazioni del linguaggio nelle lesioni del cervello destro

per il dott. MILANI GUIDO, aiuto.

La letteratura è ricca di casi i quali fanno ammettere, nella funzione del linguaggio, l'intervento dell'emisfero destro.

Moutier, nella sua statistica, cita non meno di 27 casi, in cui nonostante la lesione della F^3 sinistra, non si ebbe afasia.

Nella tabella IX di Enschen sono riuniti numerosi casi in cui la circonvoluzione di Broca era completamente distrutta, o fortemente compressa da tumori, e pure i malati non presentarono afasia.

Enschen, non solo ammette, che in questi casi, bisogna pensare ad un'azione vicariante dell'emisfero destro, ma che si può verificare anche un intervento rapido dell'emisfero destro, come fanno ritenere quei casi nei quali in seguito a trauma viene interessata la 3ª circonvoluzione frontale, e tuttavia non si verificano disturbi del linguaggio.

Così avvenne nel caso riferito da E. Foster, in cui si ebbe appunto la distruzione della frontale terza, senza che si verificassero alterazioni della parola.

In un altro caso di Amidon, in cui si ebbe una ferita da arma da fuoco del lobo frontale e del midollo della F^3, il secondo giorno, il malato poteva parlare.

Nel caso riferito da Bergman, in seguito a trauma fu distrutta la frontale sinistra, gran parte del lobo frontale destro, però all'autopsia la parte inferiore del piede della terza frontale destra risultò integra. Ebbene, questo malato, afferma l'A., il giorno 23 ed il giorno 30 del giugno rispose chiaramente e parlò con esattezza. Anche il giorno della morte avvenuta il 5 luglio, parlava e articolava bene.

Certamente nelle lesioni estese dell'emisfero sinistro, che interessano tutto il campo della parola F^2, F^3, T. P. si verifica in genere afemia completa, però vi è un piccolo numero di casi simili, in cui nonostante l'estensione e la gravità delle lesioni, il malato mantiene in parte o completamente la capacità di parlare.

In simili circostanze bisogna ritenere che il malato parli con l'intervento dell'emisfero destro.

Nella tabella riportata da Henschen a pagina 274 del suo trattato, sono riferiti molti casi, nei quali è leso tutto il campo della parola (F^2, F^3, T. A.,

e spesso anche la parte centrale dell'insula, i gangli centrali, e la P²) e la maggior parte di questi malati, emette solamente qualche parola, o interiezione, ma qualche volta possono parlare normalmente, ad ogni modo non compare un completo mutismo.

L'A. afferma che tutte queste parole, debbono essere pronunciate per l'intervento dell'emisfero destro.

Egli inoltre si dichiara d'accordo con le vedute del nostro Mingazzini, che come si sa, ammette che gl'impulsi verbali provenienti dalla corticalità cerebrale, non originano soltanto dalla regione sinistra di Broca, ma anche da quella omologa destra.

Ed Henschen, chiama, zona di Mingazzini (*Mingazzinische punkt*) l'estremo anteriore del lenticolare, cioè la regione prae-supralenticularis, dove secondo questo autore (Mingazzini, *Afasie,* pag. 60) dalla regione di Broca si staccano radiazioni midollari (vie fasico motorie), che a sinistra, percorrendo il centro ovale sottostante si concentrano immediatamente nelle estremità frontali del lenticularis sinistro: quelle provenienti dalla regione destra di Broca, invece decorrono trasversalmente lungo il terzo anteriore della trave, si riuniscono nel punto in cui (a sinistra) formano la corrispondente irradiazione trabeale, a quelle del lato sinistro per portarsi all'estremo anteriore del lenticularis, appunto nel campo di Mingazzini.

Pochi casi sono stati osservati e descritti nella letteratura di emiplegia sinistra con afasia in seguito a lesioni del cervello destro in destrimani. Io li riporto, qui appresso, aggiungendo ad essi un mio caso personale, osservato al VII Padiglione del Policlinico.

Comincio con ricordare: CASO I, di FARGE (*Hemiplégie gauche avec aphasie, etc.,* Gaz. Hebd. Méd. et Chir., Paris, XIV, 1877) che si riferisce ad un uomo di 71 anni, destrimane, presentante afasia di Broca, con emiplegia sinistra progressiva.

Nel II CASO, che è la XVII osservazione di OPPENHEIM (*Zur Pathologia der Grosshirngeschwulste,* Arch. f. Psych., Berlin, XXI, 1889) si tratta di un giovane di 19 anni destrimane, che circa l'inizio del 1886, presentò una sindrome di tumor cerebri, nel luglio dello stesso anno si notò afasia mista, e nel novembre morì. All'autopsia si riscontra:

Emisfero destro: due tubercoli, di cui uno nell'emisfero cerebrale e nel verme superiore, l'altro nel lobo temporale, comprendente l'insula e la frontale 3ª.

CASO III. — PREOBRASHENSKY (*Zur Pathologie des Gehirns Gesellsch. der Neuropath. und Irrenarzte zu Moskau,* Sitz. vom, 16 aprile 1893) riscontra in un soggetto destrimane, emiplegia sinistra con afasia. All'autopsia si rileva:

Emisfero destro, rammollimento embolico del corpo striato, delle circonvoluzioni Rolandiche, del polo frontale, dell'insula e della frontale 3ª.

CASO IV. — Nel *British Medical Journal* (1897) ALLAN, riferisce il caso di un individuo che presentava afasia ed emiparesi sinistra. Anche questo malato era destrimane.

CASO V. — SENATOR (*Aphasie mit linkeseitiger hemiplegie bei Rechtshandigkeit Ann. Charité,* 1904) riporta ed illustra un caso di emiplegia sinistra con afasia. Si tratta di una donna, Emma K., destrimane, di 38 anni, operaia affetta da insufficienza aortica.

Status, giugno 1903: Nessuna abnormità del sistema nervoso. Motilità e sensibilità normali.

13 giugno: Paziente presenta emiplegia sinistra, anche alla faccia. Più tardi migliora. Emianestesia sinistra.

16 luglio: Comprende un po' meglio. Ripete le parole.

Lettura. Non comprende le cose scritte. Parola. Dice ogni tanto: Dio, Dio.

23 luglio: Dice spontaneamente qualche parola.

Scrittura. Non si riesce a farla scrivere.

Autopsia (24 agosto): Emisfero destro. Lobo temporale e le parti circostanti della fossa di Silvio, destra, completamente rammollite. Sostanza cerebrale umida. Non si rinvenne nessuna lesione dell'emisfero sinistro.

CASO VI. — HERZEN nella *Revue générale de Médecine,* 1896, riferisce il caso di un ragazzo destrimane, che a tre anni riportò un trauma della regione temporale destra. D'allora in poi, apprese qualche altra parola che pronunciava male. L'intelligenza era integra, presentava la lingua sana e nessun segno di paralisi o atrofia ai muscoli fonatori, ma impossibilità di pronunciare anche una semplice frase.

CASO VII. — *Un cas d'hémiplégie gauche avec aphasie chez un droitier,* par VERSILOFF (*Journal Russe de Neuropatologie,* fasc. 2°, 1908). È un malato di 50 anni che presenta emiplegia sinistra ed afasia motoria. L'autore attribuisce il disturbo della parola ad alterazioni a focolaio nella regione dell'emisfero destro.

CASO VIII (989° di HENSCHEN, LEDOUBLE et VIOLLETT).

Anamnesi: stiratrice di anni 35, affetta da cancro dell'utero. Ictus due settimane prima dell'osservazione.

Status: emiplegia sinistra; afasia totale, sensibilità intatta; sopravvissuta sei settimane.

Autopsia: emisfero destro: rammollimento della frontale 3°; della centrale anteriore, parte inferiore; della capsula esterna e dell'insula; meningite della fossa Silviana; lobo temporale, T^1 quasi distrutta.

CASO IX. — Riportato da HENSCHEN-MOLTSCHANOW (*Cbl. f. Nervenheilkunde,* 1897). Uomo di anni 60. Da 10 anni delirio, da 2 anni accessi epilettoidi, da un anno emiplegia sinistra, afasia, sordità verbale, lues.

Status: sordità verbale, afasia. Morte per influenza.

Autopsia: emisfero destro: piede della 3ª frontale, rammollimento, nella T^1 un grosso focolaio.

CASO X. — G. SILVESTRI. *Un caso di traumatismo cerebrale. Lesione dell'emisfero destro con afasia motoria* (Policl., Sez. Prat., anno XVI, fasc. 16, 1909). G. L. di anni 18 muratore, viene ricoverato il 25 agosto 1907 per una lesione traumatica alla regione fronto-parietale destra. Nulla di notevole risulta dall'anamnesi personale. Risulta indubbiamente che è ed è stato destrimane. Il malato era in preda a stati alternativi di eccitazione motoria e di depressione profonda, aveva vomito alimentare. Presentava paralisi evidente

del facciale sinistro, paralisi del braccio sinistro, e paresi della gamba dello stesso lato: riflessi pupillari alla luce scomparsi, riflessi patellari normali a destra, più accentuato quello di sinistra con accenno al Babinski; polso 60-70. Alla regione fronto-parietale destra, a cute completamente integra, presentava un infossamento evidente per l'estensione di 6 cm. di lunghezza, ed alla palpazione la sensazione di frammenti ossei. All'atto operativo si riscontra il parietale fratturato in diverse direzioni con estensione della frattura alla parte posteriore del frontale. Si asportano i frammenti ed al disotto fa ernia la dura, di colore rosso-scuro, si incide per un'estensione di due centimetri, e fuoriesce liquido cefalo-rachidiano, emorragico e sotto forte pressione. Dopo pochi giorni dall'intervento, si inizia il miglioramento sia dal lato somatico che da quello psichico. Dopo 12 giorni, per la prima volta risponde alle domande, con semplice i ed o, invece che si e no. Poco a poco il malato ha ripreso quasi del tutto la parola nello spazio di circa un anno.

L'autore conclude che il caso illustrato, di afasia motoria per lesione della F^3 destra, in soggetto destrimane aggiunge valore alla localizzazione della funzione del linguaggio nell'emisfero destro.

CASO XI (1154° di HENSCHEN; XVII di OPPENHEIM. (*Archiv. f. Psychiatrie,* 1889-90).

Anamnesi: Giovane di 19 anni. Inizio della malattia da alcuni mesi con sintomi di tumore. Prevalente la cecità.

Status, al 14 ottobre. Non disturbi dell'intelligenza, non paralisi a carico del facciale e della lingua, movimenti normali, non anestesia. Destrimane. Afasia dal 19 novembre, parafasie (non sa nominare le parti del corpo e gli oggetti). Discorso inintelligibile. Morte il 25 novembre.

Autopsia: La pia è aderente alla superficie del cervello in corrispondenza di un tubercolo solitario grande come un uovo, sito nell'apice del lobo temporale destro, che si estende poi sull'insula e sulla terza frontale. Nel cervelletto tubercoli anche più grandi.

Epicrisi: In un paziente destrimane, si trova un tubercolo nel lobo temporale destro che si estende sull'insula e sulla F^3.

CASO XII (750° di HENSCHEN, da Beduschi; *Afasie,* pag. 182).

Anamnesi: Donna di anni 74; il 18 luglio 1896, ictus apoplettico con lieve emiparesi sinistra. Grande difficoltà a percepire le parole.

Status: Disorientata, sordità verbale, eseguiva i comandi semplici, non quelli complicati. Rispondeva esprimendosi con qualche parafasia. Così si mantenne fino alla morte avvenuta il 20 giugno 1908.

Autopsia: Nulla nell'emisfero sinistro. Emisfero destro: in corrispondenza della T focolaio giallo nella parte posteriore, che si approfonda quasi fino alla parete esterna del ventricolo.

Altra cavità in corrispondenza della digitazione posteriore dell'insula.

Epicrisi: Qui sembra che i focolai di destra abbiano veramente determinato le alterazioni del linguaggio.

CASO XIII (BEDUSCHI, *Afasie,* p. 163).

Anamnesi: Donna di anni 78. Due anni or sono fu colpita da insulto con perdita di coscienza durata due giorni.

Status: Emiplegia sinistra, VII e XII paretici. Deglutizione normale.

Linguaggio: Non poteva articolare parola. Dopo qualche giorno l'ammalato poteva pronunziare qualche parola. In capo ad un mese linguaggio normale.

Nel maggio 1901, entrò nell'Ospedale per insufficienza cardio-renale, e morì il 1° dello stesso mese.

Autopsia: Emisfero sinistro: nulla degno di nota a carico della F³. Piccolo focolaio a livello del putamen.

Emisfero destro: opercolo di Broca maggior grado di mollezza. Frontale 3°, e frontale 2°, notevole perdita di sostanza interessante il midollo nella parte inferiore e posteriore. Insula, una cavità irregolare nelle prime digitazioni anteriori, labendo il putamen.

Epicrisi: L'emisfero destro aveva qui certamente importanza per la parola.

CASO XIV (379° di HENSCHEN; VII caso di BATEMAN. *Sull'afasia*, 1890, pag. 824).

Anamnesi: Urbinen L., di anni 40. Nel novembre 1867 improvvisamente emiplegia sinistra e considerevole difficoltà nel parlare, cosicchè un estraneo non riusciva a comprenderlo. La sua parola migliorò, e dopo due settimane poteva parlare quasi come prima.

Status: 4 gennaio 1868, completa emiplegia del lato sinistro, parziale anestesia. Malattia di cuore.

Parola: Leggero disturbo della parola. Il 18 gennaio perdita improvvisa della parola. Capiva bene tutto quello che accadeva. Pochi minuti prima aveva avuto allucinazioni visive. Non riacquistò mai più l'articolazione della parola. Dopo poco cadde in coma e morì.

Autopsia: Emisfero destro: superficie superiore uniformemente appiattita, circonvoluzione raggrinzata. Corpo striato: sulla porzione superiore si trova una macchia gialla. Allo stesso livello del corpo striato, ma più in dietro ed esternamente, si trova una porzione di sostanza rammollita del volume e della forma di una grossa noce. I due terzi posteriori del corpo striato rammolliti. Talamo: leggero rammollimento nella parte posteriore.

Lobi frontali di ambedue gli emisferi normali, eccetto la F³.

CASO XV (M. A. SOUQUES. *Revue Neurologique*, 10 novembre 1910, pag. 547). Afasia con emiplegia sinistra presso un destrimane (presentazione del malato). Fav. di anni 42, terrazziere, entra all'Ospedale d'Ivry per emiplegia con afasia datante da 5 settimane. Sembra non abbia sofferto altro che una bronchite otto anni prima. È grande bevitore. Il 16 maggio, mentre stava vestendosi per uscire, è colpito da ictus seguito da coma ed insufficienza degli sfinteri per otto giorni. L'esistenza dell'emiplegia sinistra e dell'afasia, è constatata il giorno seguente all'ictus. Il malato, che è stato sempre destrimane, sa leggere e scrivere, scrive con la mano destra. Il linguaggio spontaneo è ridotto a: cui, la, la; qualche volta dice non, non... nom de Dieu.

Questo è tutto il suo vocabolario. La scrittura spontanea è pressochè nulla, riesce appena a tracciare le prime tre lettere del suo nome. Sotto dettato, o scrive queste tre lettere, o quasi sempre nulla. Riconosce i numeri, ma non pronuncia che il primo, può però addizionare 4 e 2 e moltiplicare 3 × 2, mentre il giorno dopo non riesce ad eseguire gli stessi calcoli.

Presenta emiplegia sinistra completa, flaccida, l'arto superiore ed inferiore sono completamente paralizzati. Il facciale inferiore è paretico dal lato sinistro, il superiore è integro.

I riflessi tendinei, achilleo, rotuleo, oleocranico, sono esagerati dal lato sinistro. Non vi è nè clono, nè Babinski. Riflesso cremasterico presente, l'addominale superiore debole, l'inferiore abolito a sinistra. Non turbe della sensibilità.

Concludendo si tratta di un caso di afasia con emiplegia sinistra, in destrimane. L'A. dopo aver discusso ampiamente il caso, ammette che nel suo malato il centro funzionante del linguaggio fosse a destra, e che l'afasia sia stata determinata dalla lesione di questa zona.

CASO XVI. (*Revue Neurologique*, 1917, p. 178. *Afasia da tumore dell'emisfero destro in un destrimane*).

È un'osservazione anatomo-clinica riferendosi ad un malato destrimane affetto da tumore cerebrale, e che presentò epilessia jacksoniana ed afasia. All'autopsia si trovò un tumore della seconda circonvoluzione e della terza circonvoluzione frontale destra. L'esame macroscopico e microscopico rivelò l'integrità della corrispondente circonvoluzione sinistra.

CASO XVII. (G. MINGAZZINI. *Rivista di Patologia Nervosa e Mentale*, Vol. XXI, 1916, p. 108). C. Angela, dai parenti si apprende che la malata di 56 anni ha sofferto parecchi ictus seguiti da emiparesi destra, la quale in seguito è andata migliorando.

D'allora in poi essa è andata soggetta a stati di ansia, associati ad insonnia, ed ha cominciato a presentare disturbi grossolani del linguaggio, onde fu ricoverata nell'Istituto il 18 aprile 1914. Esame obbiettivo (20 aprile 1914): evidente una paresi dei muscoli periorali specie a destra. La lingua non appena protrusa, tende a rientrare nel cavo orale ed è sempre scossa da tremiti grossolani. Nessun disturbo a carico dei movimenti degli arti di sinistra. A destra si osserva, un aumento di resistenza dei movimenti passivi degli arti, specialmente del superiore, grossolano tremore delle dita della mano di questo lato. A volte si nota una lieve atassia statica dell'arto inferiore destro. Il cammino si compie lentamente. Nel linguaggio si notano evidenti e grossolane disartrie, nelle quali prevalgono ora l'abburattamento ed ora l'addolcimento sillabico, sicchè le parole in genere riescono poco comprensibili.

Obitus: 6 agosto 1914. Reperto necroscopico. Estratto l'encefalo si constata che a destra, il girus frontalis medius e la pars opercularis del girus frontalis tertius sono assai molli e giallastri. Praticando un taglio frontale attraverso gli emisferi cerebrali, in corrispondenza del caput nuclei caudati, si vede che il rammollimento sopra descritto si estende (a destra) nella sostanza midollare sottostante al girus frontalis secundus e a parte delle irradiazioni della frontale 3ª, fino verso l'angolo anteriore del ventricolo laterale, interessante così in gran parte le radiazioni callose. Un'altra malacia lineare si riscontra lungo il margine laterale del putamen destro. Le arterie cerebrali, compresa l'arteria basilaris, sono tappezzate da numerose placche ateromasiche. Adunque, mentre a sinistra l'area di Broca era integra, invece a destra esisteva un'evidente malacia della sostanza cortico-sottocorticale di una parte dell'area (allargata) di Broca, e del margine laterale del putamen. Ora nel linguaggio della paziente si notarono fino alla morte gravi disartrie. Nella malata C., conclude il Mingazzini, la distruzione a destra del margine laterale del putamen e della sostanza corticale e sotto-corticale di parte dell'area di Broca, aveva prodotti gravi disturbi disartrici. Ora, che anche dall'area destra di Broca, originino vie fasico-motorie, è ormai così ammesso, che il ritornarvi sopra possa entrare quasi una ripetizione superflua.

CASO XVIII. (M. M. HENRY GLAUDE et H. SCHAEFFER. *Un nouveau cas d'Hémiplégie gauche avec aphasie chez un droitier*. Revue Nerologique, 1921, N. 2, p. 170). M.me G. entra all'Ospedale S. Antonio il 7 gennaio del 1921 per emiplegia sinistra con afasia. Nulla di notevole negli antecedenti ereditari e collaterali della malata. La madre morì a 41 anni di polmonite, il padre a 70 di reumatismo.

L'inferma ha 28 anni, è maritata da un anno, e non ha avuto nè gravidanze nè aborti. Il marito sta bene, e non presenta antecedenti specifici. Essa è stata mestruata a 11 anni e non ha sofferto mai malattie infettive importanti, nè malattie di cuore.

Circa la malattia attuale, risulta che da due mesi sono insorte nell'inferma delle alterazioni del carattere, era più irritabile, più nervosa, e soprattutto l'avevano colpita disturbi della memoria. Non cefalea. Il 4 dicembre 1920, alle 5 di sera, la malata che aveva un sacchetto di carta fra le mani, si accorse di non avere più la sensazione della mano sinistra, nè della

carta che portava. Nello stesso tempo avvertì pesantezza ed intormentimento nell'arto superiore dello stesso lato, che restò rapidamente e completamente paralizzato; e mentre la malata voleva esprimere alle compagne ciò che sentiva, si accorse di non poterlo fare, perchè le mancava la parola. Comprendeva ciò che accadeva intorno ad essa e mai pare che abbia presentato sordità verbale, nè notevole obnubilazione della coscienza. Viene condotta ad un vicino pronto soccorso, e nel tentativo di camminare si accorse di una notevole pesantezza alla gamba sinistra. Risulta che l'ammalata ha presentato per 48 ore un'afasia motrice che è andata in seguito rapidamente migliorando. La malata non aveva una disartria notevole, ella non poteva dire ciò che voleva, e le sue frasi erano incomprensibili, perchè le mancavano troppe parole. A mano a mano che il suo vocabolario veniva arricchendosi, essa stessa aveva notato, che ciò che più le mancava, erano le cifre.

Status: 8 gennaio 1921. Emiplegia sinistra completa dell'arto superiore, interessante accessoriamente la faccia e l'arto inferiore, emianestesia. Motilità, paralisi flaccida completa dell'arto superiore. Paralisi facciale sinistra a tipo centrale, assai leggera. La commessura labiale è deviata a destra quando la malata cerca di parlare, e la metà sinistra della faccia è più spianata. I disturbi della deglutizione avvertiti i primi giorni, sono scomparsi. Non paresi notevole del vero palatino, nè del costrittore superiore del faringe. Nell'arto inferiore, sono possibili i movimenti, però si nota diminuzione della forza. A carico della sensibilità, si nota una emianestesia sinistra, tattile, pernica e dolorifica. I riflessi tendinei, sono sensibilmente aumentati dai due lati. Babinski presente a sinistra. La manovra di Oppenheim e di Gordon, provocano dolori negli arti, senza determinare l'estensione. Clono del piede a sinistra. Riflessi addominali aboliti a sinistra, normali a destra.

Linguaggio. — Attualmente la malata si può dire che ha ritrovato quasi tutte le immagini verbali. I suoi disturbi sono specialmente marcati per le cifre. Così per dire che era al 3° piano, essa mostra la cifra 3 con le dita. La malata stessa dice che quando essa legge un numero, comprende mentalmente. lo mostra con le dita, ma le manca la parola. La lettura ad alta voce è possibile. Mentre la scrittura copiata si fa bene, esistono gravi disturbi della scrittura spontanea e sopratutto di quella sotto dettato. Non vi sono notevoli disturbi dell'intelligenza, senza che per questo si possa affermare che essa sia intatta. La memoria è ben conservata.

L'esame oculare mostra che la motilità estrinseca, ed intrinseca, il fondo dell'occhio, il campo visivo sono normali. Non si nota emianopsia, e la vista è normale. Nulla di notevole negli altri organi.

Puntura lombare: tensione elevata, 60 cm., lievi linfocitosi.

Wassermann negativa nel sangue, leggermente positiva nel liquor. In questo caso viene applicata la cura specifica, ed in poche settimane si verifica un notevole miglioramento di tutti i disturbi. L'A. conclude per un focolaio di rammollimento in seguito ad arterite specifica, sotto-cortico-capsulare, ammettendo, dopo accurata disamina, che la lesione risiede nell'emisfero destro.

Caso XIX (G. Scollo. — *Sull'afasia motoria di Broca. — A proposito di un interessante trauma del capo con accesso cerebrale*. Policl., Sez. Prat., 29 marzo 1926, p. 437).

F. G., di anni 48, viene ricoverato all'Ospedale della Consolazione il 31 gennaio 1925. Nulla nell'anamnesi remota. In seguito ad investimento automobilistico, ha riportata una ferita alla testa. Mentre si procede all'esame della ferita, interrogato il malato, che aveva già ripresa la coscienza, risponde con monosillabi, pur dimostrando di capire con vari cenni del capo e con gesti, quello che gli si dice, ma denotando una evidente impossibilità ad esprimersi con frasi e con parole.

All'esame generale presenta: paresi totale del facciale di sinistra, e paresi dell'arto superiore sinistro. La ferita situata un pochino in avanti della

bozza parietale di destra, complicata da frattura avvallata del cranio è cosparsa di sostanza cerebrale. Il 1° febbraio 1925 intervento ed asportazione del pezzo di parietale infossato. Viene rilevato un grosso cavo profondo nella massa encefalica per vari centimetri, con direzione dall'alto e dall'esterno, in basso ed all'interno. Il 3 febbraio, mentre persiste benchè diminuita la paresi del facciale e dell'arto superiore, l'afasia è quasi del tutto regredita. Il 24 ricomparsa dei sintomi di afasia motoria, e della paresi dell'arto superiore sinistro. E così fra alternative di miglioramenti e peggioramenti, si ha febbre, assopimento, coma e morte.

Autopsia. — Emisfero sinistro completamente normale. Emisfero destro: presenta una vasta raccolta ascessuale, circondata da sostanza cerebrale molle e giallastra, che dalla zona sottostante alla pars opercularis del girus frontalis tertius, si continua in dietro lungo il centro ovale sottostante alla parte media della zona Rolandica, come pure alla parte alta del lobo temporale.

L'A. conclude che per la costante ripetizione della sindrome nervosa, per la sede anatomica della lesione a destra, con l'integrità assoluta dell'emisfero sinistro, in considerazione che i centri lesi in questo caso, sono quelli scaglionati nella corteccia dall'alto al basso in tutta vicinanza fra loro, è da ammettersi che in questo paziente, pure essendo egli un destrimane, il centro di Broca fosse situato nell'emisfero destro; o per lo meno che delle vie esistessero in tale emisfero, per le quali prevalentemente si scaricavano gl'impulsi del linguaggio.

Caso XX. — Il caso che io ho avuto occasione di osservare e di seguire, è il seguente:

F. Giulia di anni 60, nubile, di professione pianista. La madre è morta a 83 anni ed il padre a circa 70 anni per le comuni malattie senili. L'inferma non ha mai sofferto di malattie degne di nota, abitualmente non beve vino. La malata afferma ed i famigliari confermano che è stata sempre destrimane.

La sera del 13 u. s., dopo aver cenato con i parenti, si ritirò in pieno benessere, nel piccolo appartamento da essa sola abitato. Il mattino seguente, non avendola vista uscire come al solito, fu da una vicina bussato ripetutamente alla porta. Non ottenendo nessuna risposta, e temendo qualche disgrazia, con i parenti accorsi fu aperta la porta, e fu trovata la malata sul pavimento della camera da letto, impossibilitata ad alzarsi, che muoveva solo la mano destra, ed incapace a parlare, benchè mostrasse di capire perfettamente ciò che avveniva intorno ad essa. In queste condizioni viene trasportata al Policlinico.

Al suo ingresso al VII Padiglione, all'esame obiettivo, presenta: stato di nutrizione discreto, cute e mucose pallide; polso ritmico, eguale a frequenza e pressione media.

Torace, di conformazione regolare. Esame percussorio negativo. All'ascoltazione scarsi ronchi alle basi posteriori.

Cuore, aia cardiaca leggermente coperta. Diametri normali. All'ascoltazione 1° tono impuro alla punta.

Addome, di volume e di forma normale. Fegato e milza nei limiti. Non presenta edemi. Nella regione antero-esterna dell'anca sinistra si nota un'ecchimosi recente.

Sistema nervoso. Pupille eguali bene reagenti alla luce ed all'accomodazione. Oculomozione normale. Presenta paralisi del facciale sinistro, molto accentuata, con deviazione notevole della rima labiale. Paralisi completa dell'arto superiore sinistro, e paralisi dell'arto inferiore dello stesso lato, con tendenza all'ipertonia. La malata non riesce a sollevarlo dal piano del letto.

Riflessi: nell'arto superiore sinistro presenti e vivaci, normali nel destro. Riflesso patellare normale a destra, vivace a sinistra. Babinski e Oppenheim presenti a sinistra. Non si rilevano disturbi della sensibilità.

L'inferma è afasica, non è in grado di pronunciare alcuna parola. Comprende abbastanza bene, e mostra di essere orientata, esegue quello che le

si dice (prendere il bicchiere, versare l'acqua, bere, dare la mano destra ecc.), s'inquieta quando l'infermiera o la suora non comprendono quanto desidera, e mostra la sua soddisfazione quando, invece, riesce ad avere quello che chiede.

L'udito è normale. Non presenta nulla di patologico nelle urine. Temperatura normale.

Viene praticata una puntura lombare, il liquido cefalo-rachidiano fuoriesce limpido a pressione normale.

La reazione di Wassermann è negativa tanto nel sangue, quanto nel liquor. Nonne negativa.

L'esame oftalmologico, praticato qualche giorno dopo (dal Prof. SABBADINI della Clin. Ocul.) è il seguente: Oculomozione normale, le pupille isocoriche, reagiscono prontamente ai riflessi fotomotrici, e all'accomodazione e convergenza. Il fundus oculi è normale. Il campo visivo non viene esaminato per le speciali condizioni della paziente.

L'esame laringoscopico e della bocca (eseguito dal Prof. AURITI della Clin. Laring.) è normale.

In seguito l'emiplegia della malata è restata pressochè immutata, specialmente riguardo all'arto superiore sinistro ancora oggi incapace di qualsiasi movimento, e notevolmente contratto in flessione, mentre l'arto inferiore rigido, in estensione può essere sollevato dal piano del letto.

Per quanto riguarda però il linguaggio, le cose sono andate molto diversamente. Nei primi giorni di degenza, come ho detto, la malata non pronunciava nessuna parola, e la sua intelligenza non si poteva dire completamente intatta (l'a. stentava un poco a comprendere i comandi un po' complicati). A poco a poco ha cominciato a emettere qualche parola e qualche espressione, come: Dio mio, Dio mio, sempre nettamente pronunciate.

Con il tempo il suo vocabolario si è andato arricchendo, ed il suo linguaggio spontaneo è divenuto più vario, benchè ostacolato da un certo grado di amnesia nominum che è andata lentamente attenuandosi.

Oggi a distanza di circa sette mesi dall'accidente, la malata può ripetere speditamente le parole e le frasi, e riesce a farsi comprendere.

Scrittura: siccome la malata è destrimane, e l'arto superiore destro libero, ho saggiato fin dai primi giorni diversi tipi di scrittura, cioè quella spontanea, quella sotto dettato e quella copiata.

La scrittura spontanea era completamente abolita, come risulta dalla lettera seguente che essa scrive alla zia:

Caatada

adagosc Catalois fdalolaiss

alaaato Palatola bdoiatolsei

idato Catostois

fastoloyo Etalosat

fatosadolagio

Invitata a scrivere la sua firma (la m. si chiama F. Giulia) essa scrive:

Comprende però di scrivere male, se ne meraviglia e qualche volta dice: lo so, lo so, ma non lo so scrivere.

La scrittura sotto dettato è pure essa mancante, invitata a scrivere Roma, mamma ecc. essa traccia delle linee informi, si inquieta ma non riesce. Il disturbo si estende anche alla scrittura copiata.

Siccome la malata conosce anche la musica, l'ho invitata a scrivere delle note isolate. Essa ha scritto delle note che però non corrispondono a quelle suggerite e che essa avrebbe desiderato di scrivere. Anche la lettura della musica riesce impossibile, e non solo la lettura di complesse battute, ma anche quella di note semplici ed isolate.

Con l'aiuto di uno dei comuni sillabari, la malata ha cominciato a imparare di nuovo a leggere ed a scrivere, ma forse per la mancanza di una persona che ci si dedichi metodicamente, i progressi nel campo della parola sono stati più rapidi di quelli della lettura e della scrittura, che si vanno svolgendo lentamente e faticosamente.

Tuttavia oggi essa riesce a scrivere correttamente delle parole, a fare discretamente la sua firma ciò che prima era impossibile.

Ci troviamo dunque in presentza di una inferma, la quale in seguito ad un disturbo, avvenuto improvvisamente, e senza vera e propria perdita della coscienza, ha presentato emiplegia sinistra, afasia motoria, alesia con turbe nel campo della sfera sensoriale, senza poter parlare di una vera afasia sensoriale. Questo quadro è andato lentamente attenuandosi, nel senso che la malata ha presentato nel periodo di sette mesi un notevole miglioramento del linguaggio, miglioramento che non si è verificato nello stesso grado per le alterazioni della scrittura e della lettura, mentre è rimasto pressochè immutato lo stato dell'emiplegia.

Per quanto riguarda il processo patologico che ha determinata la lesione responsabile del quadro presentato dall'inferma, risulta che essa, non ha sofferto malattie acute e croniche degne di nota, e che quando è stata colpita dal disturbo che ha creato il suo stato attuale, godeva un completo benessere.

Obiettivamente non si rilevano affezioni dell'apparato cardio-vascolare, polmonare, renale. Non presenta focolai embolici che possano spiegare e giustificare il meccanismo di produzione dell'emiplegia.

La responsabilità del quadro clinico presentato dall'inferma, mi pare possa essere condivisa fra l'emorragia e la trombosi.

L'assenza della lues dal punto di vista anamnestico e sierologico, dell'alcoolismo, la mancata perdita della coscienza, anzi direi quasi la consapevolezza del male (perchè la malata ha poi potuto dire che quando si sentì male

cercò di bussare al muro) l'insorgenza quindi non brusca dell'accidente, sono elementi che militano in genere contro un'emorragia, mentre il modo di svolgersi dell'ictus, lo stato consecutivo ad esso, l'assenza di alterazione della temperatura ecc. fanno ammettere nel nostro caso un rammollimento. Tuttavia, bisogna tener presente, in accordo con tutti gli autori, che la diagnosi differenziale spesso è impossibile, pure vagliando tutti gli elementi, alcuni dei quali possono essere comuni ad ambedue i processi morbosi.

Però, cominciando da Lancereaux, forse troppo esclusivista, che nel 1864, insistendo sull'importanza della topografia Silviana nella sindrome afasica, attribuiva l'afasia con emiplegia a rammollimento cerebrale, e mai all'emorragia, fino Ch. Foix (*Sur l'anatomie pathologique de l'aphasie.* Archiv. d'Anat. Pathologique, 1926) è generalmente ammesso, che detta sindrome venga determinata nella maggior parte dei casi da rammollimenti.

Dal punto di vista etiologico, esclusa la lues e non presentando l'inferma altre malattie, data invece l'età (l'a. ha 60 anni), dobbiamo ammettere un processo ateromasico, nel territorio d'irrorazione della Silviana che ha determinato un rammollimento piuttosto vasto, producendo il quadro dell'emiplegia, dell'afasia motoria, unita all'agrafia, all'alessia, e quell'alterazione dell'intelligenza che si verifica negli estesi interessamenti di un territorio così complesso e delicato come quello del linguaggio.

Questa nostra malata destrimane, presenta dunque l'associazione di un'afasia con emiplegia sinistra.

Per renderci conto di questa non comune combinazione, dobbiamo ammettere, in questo caso, o una contemporanea e bilaterale lesione che spieghi da una parte l'emiplegia e dall'altra il disturbo del linguaggio, o una forma di emiplegia diretta o omolaterale, oppure che la funzione el linguaggio sia qui esercitato dall'emisfero destro, la cui lesione ha prodotto l'afasia e l'emiplegia sinistra.

La prima ipotesi, e cioè che in seguito ad un unico ictus, sia contemporaneamente determinata una lesione nei due emisferi, non è verosimile, perchè per spiegarci il meccanismo di produzione, dovremmo ritenere che più emboli avessero presa in parte la via sinistra ed in parte la destra, determinando da una parte l'emiplegia completa, e dall'altra l'afasia, l'agrafia, ecc.

Ora, a parte il fatto che un simile meccanismo è artificioso e rispetto alla stessa embolia, che più facilmente si presterebbe alla spiegazione, e quindi, a maggior ragione, rispetto a rammollimenti e ad emorragie, nella nostra malata non risultano focolai embolici. Non solo, ma una contemporanea e bilaterale lesione, interessante gravemente due vasti territori cerebrali dell'emisfero destro e sinistro, avrebbe dovuto, per lo meno, produrre una grave e duratura perdita della coscienza nella malata, ciò che in questo caso non si è nemmeno verificato.

A conferma della mia interpretazione, ricordo i casi analoghi, presentanti una sindrome eguale, citati nella letteratura e da me riportati, i quali hanno dimostrato l'unilateralità della lesione.

L'emiplegia diretta costituisce quella rarissima eventualità, in cui la paralisi piuttosto che risiedere nel lato opposto a quello dell'emisfero cerebrale colpito, si ha invece nello stesso lato.

Bisogna distinguere a questo riguardo due categorie, in una delle quali vanno annoverati quei casi di emiplegia omolaterale consecutivi all'ematoma della dura madre, come quello riferito da Mansell Moulin (*Sémaine Médicale*, 1893, p. 525) di un malato che riportò un trauma alla testa cui seguì emiplegia destra. Si praticò la trapanazione in corrispondenza della zona motrice di sinistra, senza alcun risultato. All'autopsia, si trovò a destra un vasto stravaso emorragico nello spazio sotto-aracnoideo, che ricopriva quasi tutto l'emisfero destro.

Hulke (*Sémaine Médicale*, 1893, pag. 525) riferisce un caso analogo, in cui il trauma era stato, anche a destra, ed il malato presentava emiplegia destra. Qui però la trapanazione fu praticata a destra, con esito positivo e guarigione dell'inferma. Altre osservazioni simili fecero Pineles e Lederhose, il quale praticò la trapanazione del lato opposto a quello colpito dal trauma, senza trovare lesione alcuna, mentre all'autopsia si rinvenne un ematoma sottodurale destro. Sono state osservate emiplegie omolaterali anche per presenza di tumori dell'encefalo e del cervelletto.

Il modo di produzione di queste eccezionali eventualità, è oscuro, ed attribuito a vaghi fenomeni d'inibizione, o di compressione esercitata sul fascio piramidale opposto.

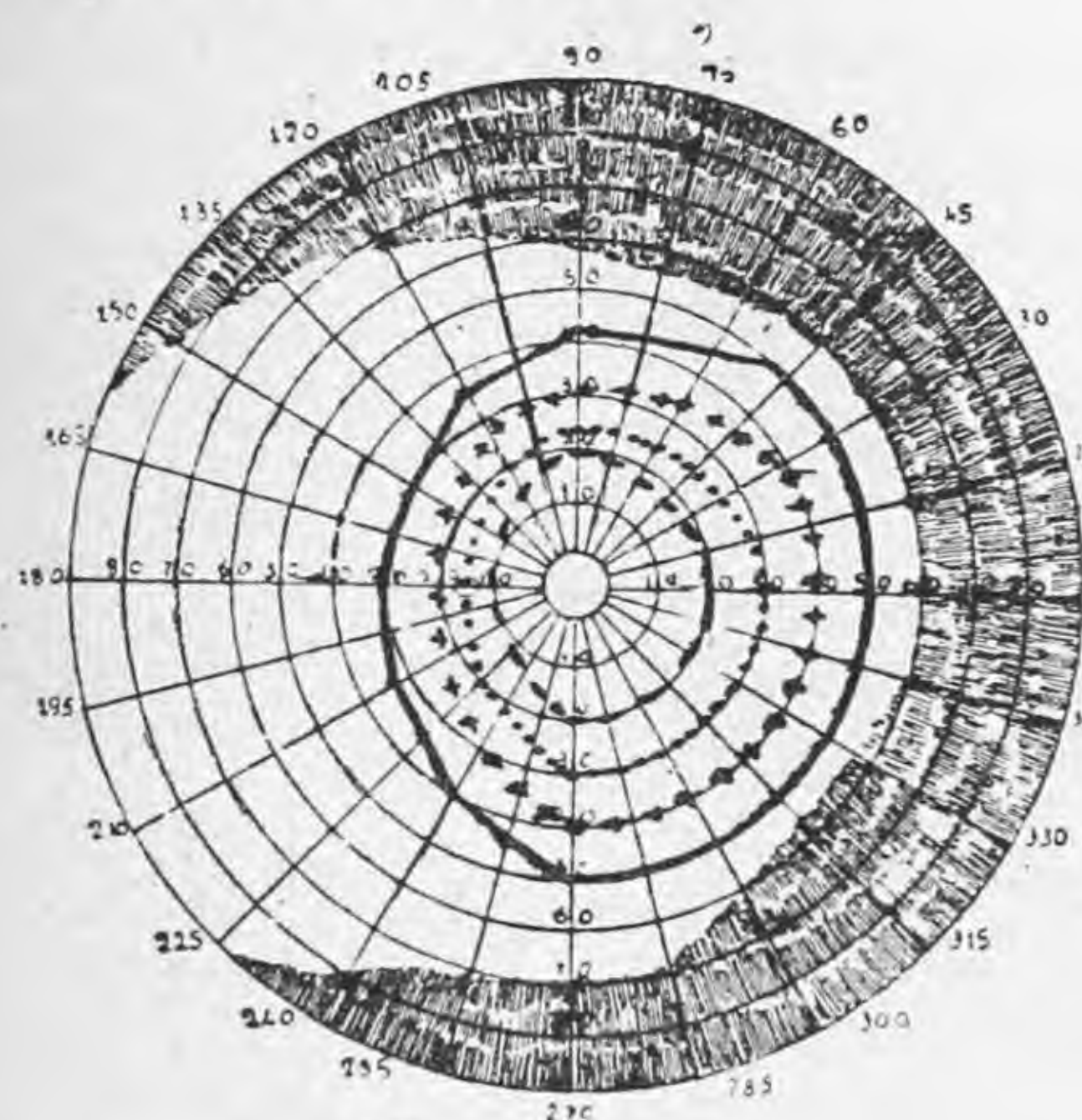
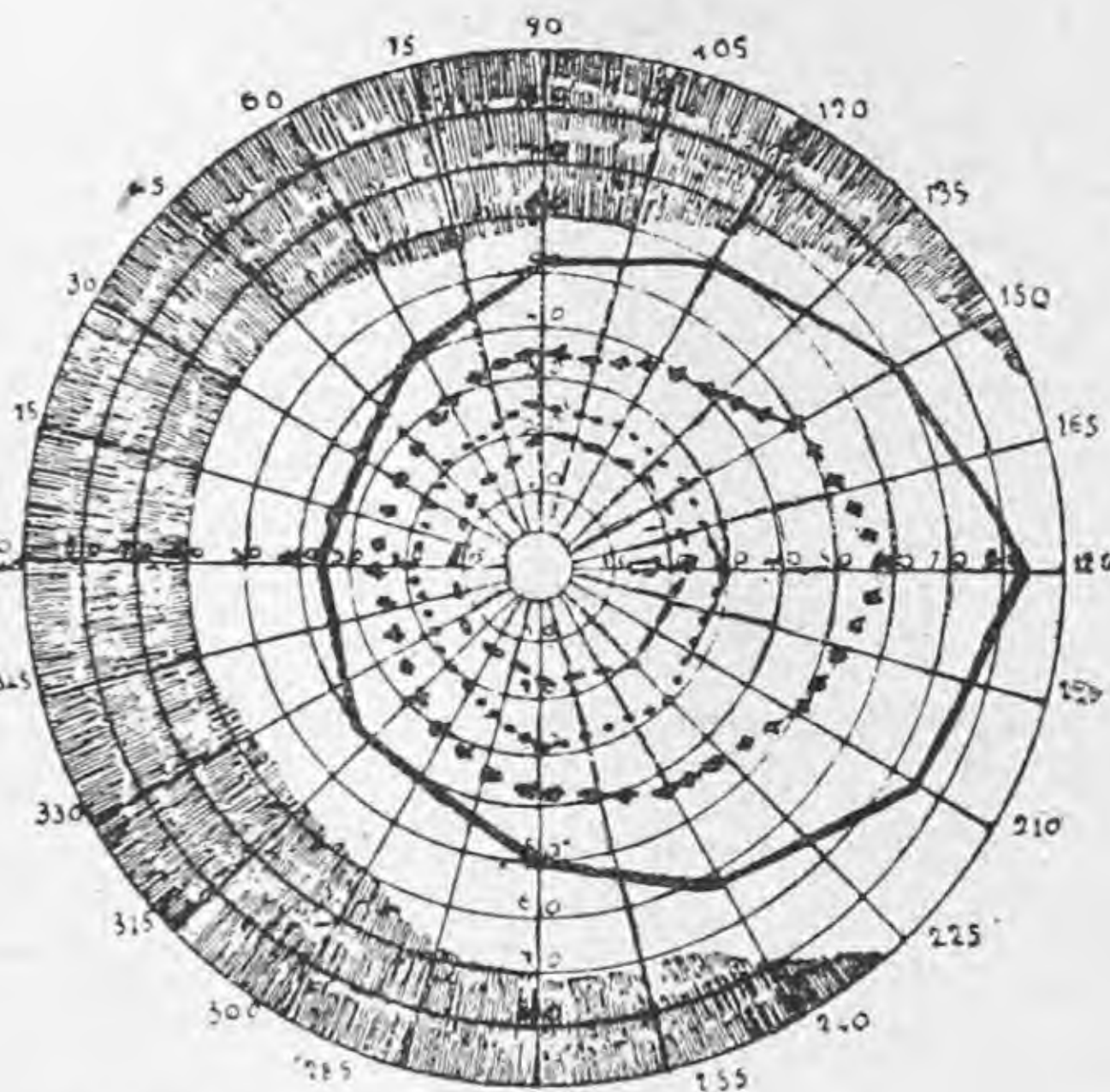
L'altra categoria che comprende quei casi dovuti ad un vizio di formazione dei centri nervosi, e cioè ad una mancata decussazione dei fasci piramidali, ed in questa rientrano le osservazioni di Bidon citate da Charcot e Pitres: *Sur quelques points controversés de la doctrine des localisations cérébrales* (*Archiv. de physiol.*, 1897, n. 1), quelle di Dupré e Camus, «di emiplegia omolaterale sinistra in un antico emiplegico infantile destro» (*Revue Neurolog.*, 1905, pag. 424) e quella di Zenner «circa un tumore cerebrale nella sfera motrice sinistra, con paralisi sinistra, ed assenza dell'incrocio piramidale». (*Neurol. Centralbl.*, 1898, pag. 202).

A parte l'estrema rarità di questi fatti, la nostra malata non può rientrare in nessuna delle due eccezionali categorie. Non nella prima perchè essa non ha subìti i traumi alla testa, nè diretti nè indiretti, nè ha presentata una sintomatologia che possa giustificare questa ipotesi, non ha avuto cioè fenomeni convulsivi, e con la puntura lombare si è estratto un liquor limpido a pressione normale.

Contro l'ipotesi di una supposta lesione dell'emisfero sinistro, che spieghi l'afasia e l'emiplegia omolaterale, e quindi di un supposto mancato incrocio dei fasci piramidali, vi è un dato di fatto che costituisce un elemento di indiscutibile valore diagnostico differenziale.

Cioè, quando le condizioni dell'inferma sono migliorate, essa è stata sottoposta nella Clinica Oculistica ad accurato e ripetuto esame del campo vi-

sivo, che qui riproduco, e che, come si vede, mostra un restringimento a tipo emianopsico sinistro.

CAMPO VISIVO. O. S. O. D.

——— = Bianco
- - - - - - = Blue
· · · · · · · · · = Rosso
+ + + + + + + = Verde

Questo è un argomento valido e decisivo contro l'ipotesi di una lesione sinistra con emiplegia omolaterale, e che ci autorizza invece ad ammettere la localizzazione della lesione determinante e l'afasia e l'emiplegia sinistra, nell'emisfero destro.

Si può dunque ammettere che in questa malata, benchè destrimane, la funzione del linguaggio venga esercitata dal cervello destro, e che un rammollimento dell'emisfero destro abbia perciò determinata la sindrome afasia-emiplegia sinistra.

Roma, maggio 1927.

RIVISTA SINTETICA

I tumori del lobo frontale.

Prof. dott. G. FUMAROLA, lib. doc. e aiuto nella R. Clinica Neuropsichiatrica di Roma.

Il lavoro sui tumori del lobo frontale, di recente pubblicato dal nostro Pisani (1), è il primo studio completo che sia stato scritto sull'argomento. L'autore ha affrontato, con una ricca casistica personale e con originalità di vedute, l'oscuro problema di questa parte così importante della fisiopatologia cerebrale.

Nel capitolo introduttivo l'A. ha accennato alle ricerche anatomiche e sperimentali eseguite dagli innumerevoli ricercatori per stabilire le complesse funzioni di questa zona del cervello, suddividendo tutte le esperienze e le ipotesi, che si riferiscono alla fisiologia del lobo frontale, in tre parti. Nella prima ha esposto le esperienze eseguite sulla zona prefrontale riassumendo le opinioni degli autori (Hitzig, Ferrier, Bianchi, ecc.) che sostengono che a questa area cerebrale siano devolute le più alte funzioni dell'intelligenza, e quelle di altri ricercatori (Munck, Goltz, Loeb, Luciani, ecc.), i quali invece considerano questa zona cerebrale o come un centro di inibizione (Goltz, Libertini, Fano, Oddi, ecc.) o come un centro di equilibrio (Anton, Zingerle, Gerstmann, ecc.). Nella seconda parte l'Autore si intrattiene sul significato dell'area precentrale intermedia del Campbell o zona psicomotrice (Tilney e Riley), dove sono situati i centri del linguaggio, della scrittura, del movimento della testa e degli occhi, ecc. Segue poi un breve cenno sul significato funzionale della circonvoluzione frontale ascendente.

Dopo questi preliminari anatomo-fisiologici il Pisani si intrattiene sui lavori clinici scritti su questo argomento e nota i risultati contradittori delle numerose osservazioni e la mancanza di criteri che permettano una precisa diagnosi di sede. Infatti l'unico vasto tentativo di formare delle sindromi anatomo-cliniche per i tumori del lobo frontale è, come è noto, quello del Duret.

Nel secondo capitolo l'autore illustra la sua ricca casistica personale composta di 12 casi di tumori, di cui 10 neoplasmi, 1 parassita del cervello ed 1 ascesso cronico. Si tratta di sei tumori del lobo frontale sinistro, di cui tre della zona prefrontale (I, III, VI) e tre della zona precentrale intermedia del Campbell e della frontale ascendente (II, IV, V); di quattro tumori del lobo frontale destro, di cui due della zona prefrontale e due della zona psicomotrice e della zona motrice, e di due tumori bilaterali del lobo frontale. Tutti questi casi sono stati studiati in modo completo e sono illustrati con rara competenza. Essi sono corredati da numerose fotografie dei cervelli e di un accurato studio anatomico ed istologico.

Il terzo capitolo tratta della sintomatologia dei tumori del lobo frontale. Tenendo conto delle numerose osservazioni personali e della vastissima letteratura sull'argomento, il Pisani fa uno studio critico dell'importanza semeiologica dei vari sintomi generali e locali.

Nei tumori del lobo frontale la cefalea può spesso mancare: nella maggioranza dei casi è diffusa, eccezionalmente è localizzata nella regione frontale del lato opposto alla sede del tumore e può essere localizzata anche all'occipite.

Maggior valore per la diagnosi di sede ha la craniopercussione. Frequentissimi sono i disturbi del sonno. Molti di questi soggetti con tumori del lobo frontale soffrono di veri attacchi di sonnolenza ed in alcuni casi questo disturbo ha costituito il sintoma principale ed il più precoce. Frequenti sono anche i disturbi della coscienza: deliquii, sincopi, stati di sopore, stati stuporosi, semicomatosi e sopratutto uno stato di coma vigile (*coma frontale*

(1) D. PISANI. *I tumori del lobo frontale*. Rivista Oto-Neuro-Oftalmologica, vol. III, fasc. IV, luglio-agosto 1926.

di alcuni autori). Gli attacchi epilettiformi generalizzati sono frequenti e a volte l'epilessia costituisce l'unico sintoma *intra vitam*. Fra i sintomi generali hanno sopratutto importanza semeiologica i disturbi del *visus*, la puntura lombare e i disturbi psichici. I disturbi del *visus* nei tumori del lobo frontale furono oggetto di studio da parte di numerosi autori (Williamson, Kennedy, Siewers, Friedmann e Glebus, ecc.). Ma in ispecial modo il Kennedy ha richiamato l'attenzione sul valore diagnostico della neurite retrobulbare, con formazione di scotoma centrale, e della atrofia ottica finale dal lato del tumore, insieme con un edema papillare nell'occhio dell'altro lato: questo reperto oftalmoscopico indica che il tumore comprime direttamente il nervo ottico omolaterale. Se la lesione è posta invece nella sostanza del lobo frontale e non invade il nervo ottico sottostante, ma produce un aumento generale della pressione endocranica, tale lesione produrrà un edema papillare bilaterale senza scotoma centrale e perdita dell'acuità visiva. Questi dati furono confermati dal Siewers, dal Friedmann e dal Globus. Il Pisani, tenendo conto dell'analisi di 182 casi (compresi i 12 personali) apporta una conferma ai dati del Kennedy, facendo però notare che non si può dare al reperto oftalmologico stabilito dal Kennedy un valore assoluto, poichè in alcuni casi, pur esistendo papilla da stasi bilaterale, fu notata ambliopia controlaterale alla sede del tumore.

La puntura lombare nei tumori del lobo frontale dà, secondo i dati del Pisani, pressione iniziale altissima, liquor normale o solo lievemente alterato nella sua costituzione chimica e citologica. Si può notare inoltre, quando il liquor è alterato, il fenomeno di dissociazione albumino-citologica e il fenomeno di dissociazione albumino-colloidale (del Pisani). Eccezionalmente si può avere una sindrome pseudo-meningitica, dovuta in genere a processi flogistici, circoscritti o diffusi, delle meningi.

Sui disturbi psichici nei tumori dei lobi frontali l'autore ha fatto un ampio ed importante studio critico. Egli ha riscontrato 56 casi in tutta la letteratura nei quali non fu notato alcun disturbo mentale. Si trattava di tumori a diversa localizzazione: alcuni del lobo frontale destro, altri del sinistro ed altri perfino bilaterali e coinvolgenti il calloso. La situazione del tumore era anche variabilissima, ora sopra- ora sottocorticale, ora sulla faccia orbitale, ora sulla convessa, ora sulla mediale. Questi casi, secondo il Pisani, darebbero ragione a tutti quegli autori che negano ai lobi frontali alcuna speciale importanza per lo svolgersi delle attività psichiche elevate, se quasi tutto questo materiale clinico non fosse svalutato dalla mancanza di fini esami psicologici. Analizzando i disturbi psichici notati nei tumori del lobo frontale l'A. osserva l'alta frequenza dei disturbi dell'espressione, consistenti, in genere, in una ipomimia, che spesso fa pensare ad una vera maschera parkinsoniana. Frequenti sono inoltre i disturbi della capacità intellettuale, talmente gravi in alcuni casi da indurre molti autori a diagnosi di demenza paralitica, alcoolica, senile. Senza tener conto dei casi compresi nelle statistiche dello Schuster, del Giannelli e degli autori precedenti, il Pisani ha riscontrato nella letteratura ben 27 casi in cui fu fatta diagnosi di demenza paralitica, alcoolica o senile. Dall'analisi di questi casi l'autore deduce che non vi è alcun rapporto fra gravità e precocità dei disturbi psichici e situazione sottocorticale dei tumori. Oltre i casi in cui fu notato torpore o debolezza globale dell'intelligenza ve ne sono altri, in cui è stata rilevata prevalentemente debolezza di una o più strutture psichiche. Frequenti, infatti, sono i disturbi dell'attenzione e sopratutto della memoria di fissazione. Quando a quest'ultimo disturbo si associano stati confusionali e confabulazione si ha il complesso sintomatico di Korsakoff, ch'è così frequente nei tumori del frontale, specie secondo la statistica del Pfeifer. Lo Stern ha considerato una sindrome amnestica, ch'è frequente nei tumori del lobo frontale ed il Giannuli ha sostenuto che il sintoma fondamentale ed elementare della sindrome psichica, che si accompagna ai tumori del lobo frontale è proprio un disturbo mnestico.

L'A. riporta, per sostenere la non specificità della sindrome di Korsakoff, un caso molto dimostrativo del Brandt, da cui si rileva che questo complesso sintomatico è piuttosto in rapporto con l'ipertensione endocranica.

Disturbi psicosensoriali furono notati in 23 casi. Frequenti sono gli stati confusionali ed i disturbi dell'orientamento. Da questi ultimi il Pisani differenzia la *sindrome di disorientamento spaziale* di Marie, Bouttier e Bogaert, ch'è basata sul disordine delle percezioni kinestesiche complesse di spostamento e di direzione. Rari sono i disturbi del contenuto ideativo (idee di grandezza, idee di persecuzione, di autoaccusa).

Gravi e frequentissimi furono notati i disturbi della sfera sentimentale. Essi però sono quanto mai variabili: stati euforici, stati depressivi, stati circolari. Il Pisani ritiene non esatta l'ipotesi dello Stern che attribuisce l'euforia a disturbi della memoria di fissazione. Soprattutto interessanti sono gli stati di irritabilità su cui per prima ha richiamata l'attenzione Eleonora Welt, che li ha attribuiti, e di questa opinione si è manifestato anche il Giannelli, a lesioni delle circonvoluzioni orbitali. In alcuni casi i pazienti divengono irritabili, aggressivi ed hanno vere crisi di collera e di furore, durante le quali manifestano tendenza a distruggere quello che vedono e perfino ad uccidere le persone. Il Pisani ritiene che questi attacchi, che si possono presentare anche in casi in cui non sono colpite le circonvoluzioni orbitarie, ma le altre zone del lobo frontale, per nulla differiscono da quelli descritti come manìa transitoria e che furono dal Lombroso, dal Tanzi e dal Bianchi considerati come equivalenti epilettici. Nella maggioranza dei casi di tumori del lobo frontale si nota però ottusità affettiva, indifferenza per l'ambiente e per le persone, fatti questi che convalidano le osservazioni fatte da Leonardo Bianchi sulle scimmie mutilate del cervello anteriore. Il senso di malattia in questi malati è profondamente turbato, poichè nella maggioranza dei casi affermano sempre di stare benissimo. Fu notata in alcuni casi mancanza del senso etico e lo stabilirsi di tendenze criminali.

Raramente sono stati notati perturbamenti degli istinti. In genere i disturbi dell'istinto sessuale sono i più frequenti: masturbazioni sfrenate, aumento della libido, disturbi che in alcuni casi sono scomparsi in seguito all'asportazione del tumore.

In quasi tutti questi ammalati si osservano gravi e costanti disturbi della sfera volitiva. La condotta inoltre è spesso turbata da impulsi insensati e bizzarri. Frequentissimi e precoci a volte sono poi i disturbi del carattere, che dal Pisani sono posti in relazione coi perturbamenti della vita affettiva.

L'autore si sofferma poi ampiamente a parlare della *moria di Jastrowitz* e degli stati schizofrenoidi. La *moria* è frequente sintoma dei tumori del lobo frontale ed è anzi considerata da alcuni autori come segno di localizzazione. Con una fine analisi dei diversi casi di *moria* pubblicata dai vari autori il Pisani osserva come col nome di *moria* si indicano stati psichici profondamente diversi. Solo se non si considera la moria come avulsa dalla sindrome psichica complessa presentata dai singoli pazienti si può arrivare ad una più esatta valutazione di questo sintoma. Esso non può avere il valore eccessivo che gli attribuiscono alcuni autori, poichè serve ad indicare tanto la frase sciocca o il racconto assurdo di un demente euforico, tanto lo scherzo scurrile o grossolano di un eccitato, quanto l'ironia fine di un ipomaniaco intelligente. Riguardo agli stati schizonefroidi od in genere alle manifestazioni acinetiche-ipertoniche, che così frequentemente si incontrano nei soggetti colpiti da tumori del cervello anteriore, l'autore analizza tutte le varie ipotesi emesse per chiarirne l'oscura patogenesi e conclude che ancora sono scarsi i casi studiati istologicamente in modo da poter escludere una lesione (diretta o indiretta) dei gangli della via motoria extrapiramidale e da poter attribuire questi disturbi alla lesione del cervello frontale.

L'analisi del vasto materiale clinico esaminato reca una conferma ai risultati degli studi eseguiti sui feriti del lobo frontale e ai risultati delle osservazioni dei casi di atrofia limitata al cervello anteriore, nel senso che dimostra come una lesione del cervello anteriore apporti, nella maggioranza dei casi, gravi alterazioni della vita psichica.

Il Pisani però non crede di poter affrontare lo studio del complesso problema delle funzioni della zona prefrontale con il materiale clinico quanto mai infido dei tumori cerebrali. Le opinioni di quegli autori che, basandosi su casi di tumori cerebrali hanno creduto di poter stabilire nel lobo frontale dei centri psichici o almeno di delimitare delle zone di speciale importanza psichica, cadono di fronte alla estrema variabilità delle stesse osservazioni anatomo-patologiche.

L'autore critica l'ipotesi del Berger che ha annesso valore psichico alla metà mediale, inferiore e posteriore della regione prefrontale basandosi su scarse osservazioni personali, in cui le lesioni erano diffuse a vaste zone cerebrali. Nega poi valore al tentativo di Escuder Nunez, che ha ridotto tutta la complessa questione ad una sindrome di eccitazione e ad una distruzione delle « cellule psichiche » della corteccia del lobo frontale, perchè la valutazione obbiettiva dei fatti clinici dimostra che la maggior parte dei casi di tumori del lobo frontale non si iniziano affatto con sindromi di eccitamento ma con stati acinetici ed abulici.

Dalla vasta disamina dei disturbi psichici che si osservano nei tumori del lobo frontale il Pisani conclude che nella maggioranza dei casi si ha una sindrome psichica uniforme che potrebbe ben dirsi « sindrome psichica prefrontale » caratterizzata da « amimia, sonnolenza, ottusità affettiva, mancanza di interesse, acinesi, umore in genere indifferente, mancanza della cognizione di essere ammalato, e da torpore globale, più o meno grave di tutte le facoltà intellettuali ». Si possono inoltre osservare « stati confusionali, stati schizofrenici, stati neuro-psicastenici, stati isteroidi, stati distimici, stati demenziali, a volte transitori e accompagnati dai sintomi generali e locali di tumore cerebrale, a volte invece costanti e non associati a segni di ipertensione endocranica o a sintomi locali e talmente tipici da indurre gli autori a diagnosi di psicastenia di isterismo, di schizofrenia, di melanconia, di demenza paralitica, alcoolica, epilettica o senile, durante mesi di osservazione ». Vi sono infine casi che decorrono senza disturbi psichici.

Riguardo al rapporto fra la sede del tumore e la precocità e la gravità dei disturbi psichici l'A. ha notato che nei tumori della zona prefrontale insorgono gravi e precoci disturbi psichici mentre in quelli della zona precentrale intermedia del Campbell e della zona motoria i sintomi psichici insorgono in genere tardivamente e non sono quasi mai, almeno all'inizio, gravi. È sopratutto nei tumori bilaterali del lobo frontale che i disturbi psichici sono più gravi.

Furono rilevate prominenze ossee, nei casi in cui il tumore si sviluppava verso l'esterno. Spesso fu notato esoftalmo, uni- o bilaterale, a volte prevalente dal lato del tumore. Tra i nervi cranici più frequentemente colpiti è il I paio, rare sono invece le lesioni a carico dei nervi motori dell'occhio, del V, dei VII e del XII paio; eccezionalmente furono notate paralisi associate dei nervi cranici.

Frequentissimi sono i disturbi irritativi e distruttivi a carico delle vie piramidali, che in genere si vanno accentuando a misura che il tumore, sviluppandosi posteriormente, esercita una più o meno grave compressione sulle vie motrici. In rari casi, però, questi disturbi si stabiliscono improvvisamente senza essere preceduti da altri sintomi, che possano indicare l'esistenza di un tumore cerebrale, fatto che può indurre a facili errori diagnostici. Quanto mai variabile è il comportamento dei riflessi. Frequenti sono anche le alterazioni delle pupille. Dall'esame dei casi osservati si deduce che non si può assegnare valore a queste alterazioni pupillari per la diagnosi di localizzazione. Il riflesso irideo è frequentemente pigro e abolito.

I disturbi della coordinazione e dell'equilibrio sono fra i sintomi più frequenti nelle lesioni del cervello anteriore, però essi sono vari. Ora si tratta di semplice incertezza della deambulazione, ora di atassia labirintica, ora di vera andatura da ebro. In un numero scarso di osservazioni sono stati riscontrati inoltre adiadococinesi, dismetria, ipotonia, deviazione alla *Zeigeversuch* ed in alcuni di questi casi vi era una sindrome cerebellare talmente definita che furono praticati perfino interventi chirurgici nella fossa cranica posteriore. La patogenesi di questi disturbi non può essere, secondo l'A., univoca, perchè se nella maggior parte dei casi è probabile che sia leso il centro frontale dell'equilibrio, sopraordinato al centro automatico cerebellare, non può escludersi in altri casi l'azione di una compressione sul cervelletto. In qualche caso, poi, sembra che i disturbi dell'equilibrio debbano attribuirsi ad una vera incapacità funzionale dei muscoli del tronco.

Eccezionali sono i disturbi della sensibilità, dovuti in genere o a lesione, diretta o indiretta, della sostanza midollare del *gyrus fornicatus* o a compressione del nucleo lenticolare dove, secondo il Mingazzini, passano anche vie della sensibilità superficiale.

Frequenti sono i disturbi del linguaggio, specie nei tumori del lobo frontale sinistro che ledono direttamente o indirettamente la regione di Broca. Questi disturbi in genere si costituiscono progressivamente, specie nei tumori situati nelle zone limitrofe all'area di Broca: vi sono però dei casi in cui questi disturbi insorgono dopo un *ictus*.

Disturbi aprassici furono notati, su 252 casi esaminati dal Pisani, solo in 3 casi, in cui però le lesioni erano diffuse al corpo calloso.

Analizzati i sintomi generali e locali, l'A. tratta, nella quarta parte del suo lavoro, della diagnosi.

Vi è un grande numero di tumori del lobo frontale che sono stati un reperto occasionale di autopsia sia perchè in alcuni casi la sintomatologia era stata scarsa, sia perchè spesso, mancando i segni di ipertensione ed iniziandosi il quadro morboso con sindromi psichiche, a volte ben definite semeiologicamente fu indirizzata la diagnosi verso forme di psicopatie. Il Pisani mette in rilievo il fatto che anche voluminosi tumori, a volte bilaterali e coinvolgenti il corpo calloso possono rimanere latenti o manifestarsi solo negli ultimi periodi del processo morboso. L'autore, dopo essersi soffermato ad analizzare brevemente i criteri tanto clinici che umorali per la diagnosi di natura dei tumori del lobo frontale, passa allo studio dei criteri clinici da utilizzare nella diagnosi di sede.

Il Pisani, basandosi sull'analisi della vastissima casistica clinica ed anatomo-patologica da lui analizzata, ritiene che le numerose sindromi cliniche nettamente individuate da una precisa base anatomica, costruite sopratutto dal Duret, non hanno valore pratico, poichè non vi è « sintoma o complesso sintomatico che si attribuisca ad una delle zone del cervello anteriore che non possa essere dato da una lesione di qualsiasi altra parte del lobo prefrontale ». È quindi più rispondente alla realtà dei fatti clinici mettere in rilievo quei sintomi generali o focali che valgano ad indirizzare ad una diagnosi di sede più o meno precisa e di considerare poi, per inquadrare la proteiforme sintomatologia dei tumori del lobo frontale, delle sindromi esclusivamente cliniche.

La diagnosi di *tumor lobi praefrontalis* non è certo difficile nei casi che si iniziano con gravi disturbi psichici, con chiari segni di una *ipertensio cerebri* ed in cui ad un *dolor capitis* localizzato costantemente alla regione frontale si aggiunge dallo stesso lato iposmia ed incipiente atrofia del nervo ottico.

E maggiori elementi di conferma per una tale diagnosi si hanno se a questa sindrome si aggiungono disturbi atassici, accessi epilettici generalizzati, accessi epilettici Jacksoniani o sintomi di deficit motorio a carico dei muscoli della faccia, del collo, del tronco, deviazione coniugata della testa e del collo, sintomi afasico-motori, disgrafie, ecc. L'autore si trattiene inoltre a mettere in valore i preziosi dati che si ottengono a volte con la rachicentesi, con la indagine radiologica e con la encefalografia.

Oltre questi numerosi criteri, che bisogna utilizzare nel computo diagnostico, il Pisani crede che sia necessario tener salda l'attenzione sull'epoca di manifestazione dei sintomi che il Bruns chiama di vicinanza (*Nachbarschaftssymptome*) per poter trarre elementi che permettano una più esatta diagnosi di localizzazione. Questi sintomi sono dovuti alla pressione che il tumore situato nel lobo prefrontale esercita, a seconda della sua ubicazione, o sui nervi della fossa cranica anteriore o sui centri motori. Se il tumore è situato nella zona precentrale intermedia del Campbell, il quadro morboso si inizia in genere con disturbi irritativi e distruttivi della motilità e solo tardivamente insorgono disturbi psichici, papilla da stasi ed alterazioni dell'olfatto. Se il lobo colpito è il sinistro, l'apparire di disturbi afasico-motori indica che il tumore è presumibilmente posto nella parte bassa della zona precentrale intermedia e colpisce la *pars opercularis* e la *pars triangularis* della F. 3. Anche i territori cerebrali colpiti, specie se si tratta di monoplegie, dànno una chiara indicazione sulla ubicazione del tumore. Se invece il tumore colpisce la faccia orbitaria del lobo prefrontale si ha rapida una lesione dei nervi ottici e dei nervi olfattori. La pressione diretta che il tumore esercita sul nervo ottico produce papilla da stasi bilaterale, però con l'aumento della pressione nell'occhio omolaterale al tumore l'edema diminuisce con rapidità e si sviluppa uno scotoma centrale e paracentrale, poi un accentuato pallore temporale che si estende infine a tutti i quadranti del disco ottico, mentre nell'occhio controlaterale al tumore permane la papilla da stasi e l'acuità visiva tende a conservarsi. Rapidi si costituiscono i disturbi dell'olfatto uni o bilaterali dovuti alla pressione esercitata dal tumore sul tratto olfattorio. Il tumore può propagarsi verso l'orbita e produrre esoftalmo, può comprimere il seno cavernoso e produrre disturbi dei nervi motori dell'occhio e della prima branca del V. I disturbi psichici sono precoci e quasi costanti; in molti casi di tremori di questa zona i malati divengono collerici ed anche a volte veri accessi di mania transitoria con tendenza ad uccidere le persone e a distruggere tutto quello che vedono.

Oltre questi criteri che indirizzano la diagnosi di sede o verso la zona precentrale intermedia del Campbell o, rispettivamente, verso il lobulo orbitario, o oltre i sintomi afasico-mo-

tori che indicano una lesione diretta o indiretta del centro di Broca non si hanno altri elementi che si possano utilizzare per una diagnosi di localizzazione dei tumori nelle altre zone del lobo frontale. In qualunque parte (faccia mediale, faccia metopica, centro ovale, ecc.) questi tumori siano situati, si possono manifestare con sintomatologia eguale. I disturbi dell'equilibrio, i disturbi della coordinazione dei movimenti della testa, la deviazione coniugata della testa e degli occhi, ecc., avranno forse, almeno secondo le esperienze dei fisiologi, una precisa localizzazione, ma analizzando la casistica clinica questi sintomi si trovano nei tumori del lobo frontale qualunque sia la zona lesa.

I tumori bilaterali del cervello frontale sono caratterizzati da una maggiore gravità dei disturbi psichici, da oftalmoplegie parziali bilaterali, da disturbi irritativi e distruttivi bilaterali delle vie motrici.

Stabiliti questi criteri generali per una diagnosi di sede il Pisani, basandosi sulla scrupolosa ed obbiettiva analisi della vastissima casistica da lui esaminata, delimita, per i tumori della regione frontale delle sindromi esclusivamente cliniche e precisando:

1) una sindrome di ipertensione cerebrale;

2) una sindrome epilettica;

3) delle sindromi acinetiche-ipertoniche;

4) una sindrome cerebellare;

5) delle sindromi psichiche;

6) una sindrome di disorientamento spaziale.

Sindrome di ipertensione endocranica. Nei casi di tumore del lobo frontale che si manifestano solo con sintomi di aumentata pressione endocranica sono da utilizzare i criteri forniti dalla puntura lombare (Q. R. dello Ayala) e in molti casi il reperto del *fundus oculi*, poichè, secondo il Di Marzio, nella meningite sierosa si ha per lo più un edema papillo-retinico, che si differenzia dalla papilla da stasi da tumore.

Sindrome epilettica. È una sindrome frequente. Il Pisani ha raccolto 23 casi nella letteratura, in cui l'epilessia generale e parziale fu il sintoma predominante, a volte unico per anni, tanto che nella quasi totalità di questi casi il processo neoplastico non fu *intra vitam* neanche sospettato. La diagnosi differenziale si deve basare nella eventuale presenza di un *dolor capitis*, specie quando è persistente e localizzato, sui dati della rachicentesi e del *fundus oculi*.

Sindromi acinetiche-ipertoniche. Sono sindromi alquanto frequenti nei tumori del cervello e a volte fu fatta diagnosi *intra vitam* di encefalite epidemica, di morbo di Parkinson, ecc. Nella maggior parte di questi casi l'evoluzione del processo morboso ed il presentarsi dei segni non dubbi di una *ipertensio cerebri* sono elementi sufficienti per stabilire un'esatta diagnosi, quando la sindrome acinetica ipertonica permane immutata e non vi sono segni di *ipertensio cerebri* sono la rachicentesi e l'esame oftalmoscopico che possono dare criteri differenziali preziosi.

Sindrome cerebellare. Sono diversi i casi di tumori posti nelle più diverse zone del lobo frontale che si sono manifestati con una sindrome cerebellare, talmente definita da fare stabilire diagnosi di *tumor cerebelli* e da far provocare a volte interventi operativi nella fossa cranica posteriore. Il Pisani fa un'analisi dei vari elementi discretivi e conclude che più che dei caratteri dell'atassia è necessario basarsi su altri criteri clinici, tra cui stanno, per un tumore del lobo frontale, la precocità e la gravità dei disturbi psichici, gli attacchi di epilessia, una papilla da stasi unilaterale, un dolore alla craniopercussione localizzato alla regione frontale, una nevralgia della prima branca del trigemino, ecc.

Sindromi psichiche. Sono estremamente variabili. Però in genere si tratta di stati psicopatici, transitori e mutevoli: stati nevrastenici, isterici, psicastenici, ipomaniaci, accessi di mania transitoria, stati depressivi, stati circolari, stati catatonici.

Furono notate forme di amenza, di psicosi circolare, di *dementia* encefalo-malacica, senile, alcoolica. L'errore più frequente di diagnosi è quello di demenza paralitica, errore che dovrebbe a dir vero essere evitato, se si eseguisse con maggiore frequenza la rachicentesi.

La *sindrome di disorientamento spaziale* deve distinguersi dalle sindromi psichiche, poichè il sintoma che la caratterizza è un disturbo isolato del comportamento nello spazio, basato sul disordine delle percezioni kinestesiche complesse di spostamento.

Alla fine l'A. discute la diagnosi differenziale tra *tumor lobi frontalis* e quelle neuropatie organiche, che hanno dato luogo in qualche caso a dubbi diagnostici: meningite tubercolare del cervello, sclerosi a piastre, emorragia cerebrale, embolismo e trombosi delle arterie cerebrali, tumori dell'area rolandica, tumori del corpo calloso, della fossa cranica media, del lobo temporale, del lobo occipitale, dell'angolo ponto-cerebellare.

Nella quinta parte il Pisani esamina la natura istologica dei 240 casi riscontrati nella letteratura: tra i blastomi predominano i gliomi (20,8) ed i sarcomi (13,3), vengono poi per frequenza gli endoteliomi (7,9), i gliosarcomi (5,8) gli angiosarcomi (3,3), ecc. Riguardo alla localizzazione nel 33,8 % era colpito il lobo frontale destro, nel 28,3 % il lobo frontale sinistro, nel 19,1 % entrambi i lobi frontali, negli altri casi non vi era indicazione precisa sulla sede del tumore. L'autore si sofferma ad analizzare la situazione dei tumori nelle diverse zone del lobo frontale e successivamente tratta delle lesioni diffuse della corticalità dovute ai tumori cerebrali.

Nell'ultima parte il Pisani tratta della terapia. Accenna alle statistiche più recenti, sui risultati della radioterapia e sui risultati ottenuti dai chirurghi. Mette in rilievo la statistica recentissima del Poussep che su 15 casi operati, 8 con intervento radicale e 7 con operazione decompressiva, vi fu un solo caso di morte; in tre casi di operazione radicale non si ebbero recidive (dopo 3 anni); tre pazienti, dopo l'operazione decompressiva, ripresero le loro occupazioni, altri ebbero dalla decompressione solo un effetto transitorio e conclude che — per quanto le altre statistiche non diano per tutti i casi operati risultati tanto favorevoli quanto quelli ottenuti dal Poussep — non si insisterà mai abbastanza sulla necessità di un rapido intervento, appena si sia fatta diagnosi di tumore del lobo frontale.

Con questo suo lavoro il Pisani ha fatto opera veramente meritevole perchè è riuscito a stabilire giusti criteri per una esatta diagnosi topografica, individualizzando varie sindromi cliniche nella confusa e proteiforme sintomatologia dei tumori del lobo frontale. Questi complessi sintomatologici hanno un grande valore pratico, perchè basati non soltanto sulla esperienza personale dell'autore ma anche sulla valutazione della vastissima casistica degli altri.

Non merito ultimo del Pisani sono la chiarezza, la sobrietà e la obbiettività con cui le più ardue e astruse questioni — come quella, ad esempio, riguardante i disturbi psichici — sono svolte.

L'autore ha affermato ancora una volta col suo lavoro l'importanza grandissima che ha il metodo anatomo-clinico, vanto della Scuola Neuropatologica Romana, nello studio dei più complessi problemi della Clinica. Giustamente il Claude (*L'Encephale*, n. 1, 1927) ha giudicato il lavoro del Pisani una *monografia estremamente interessante* ed uno *studio anatomo-clinico perfetto.*

Roma, 1928 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXV Roma, 1° Luglio 1928 Vol. XXXV-M (fasc. 7)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Arcispedale « S. Anna » — Ferrara

Alcuni fatti sperimentali concernenti il determinismo fisico del respiro tracheale fisiologico.

Prof. Cesare Minerbi.

> In Fisiologia, come in tutte le altre Scienze, nessuna scoperta è inutile; nessuna curiosità è frivola o troppo ambiziosa; e si può essere certi che qualsivoglia progresso conseguito nelle ricerche di scienza pura, presto o tardi disimpegnerà la sua parte a pro' dell'Umanità.
>
> E. H. Starling (1).

Secondo il Sahli (2) per il determinismo del respiro laringo-tracheale fisiologico valgono le stesse leggi come per la genesi dei rumori prodotti dalle correnti di liquidi nei tubi: e sarebbe la stenosi rappresentata dalle corde vocali — a cagione dell'ostacolo che esse oppongono alla corrente aerea — la causa principale di quel fenomeno acustico. Quando un liquido passa lungo un tubo, se in un dato punto quest'ultimo si restringe, si verifica secondo il Kiwisch (3) in corrispondenza della stenosi un movimento vibratorio, il quale — in condizioni favorevoli di distensibilità e di elasticità delle pareti, di volume e di rapidità della corrente liquida — dà origine ad un fenomeno acustico: ad un suono. Il movimento vibratorio, che è il *substratum* di quest'ultimo, è costituito da oscillazioni trasversali della parete del canale, le quali si compiono tanto a monte come a valle della stenosi simultaneamente, ma in senso opposto. Mentre cioè in un dato tempuscolo la

parete a valle della stenosi si deprime verso l'asse del canale, col risultato di restringere quest'ultimo, a monte essa si spinge oltre il limite della circonferenza iniziale della sezione trasversa del vaso, e determina per tal modo l'ampliamento di questo. Nella vibrazione successiva il canale si restringe a monte della stenosi e contemporaneamente si dilata a valle; poi di nuovo subentrano le fasi opposte, e così di seguito.

Si tratta qui manifestamente di un trasporto meccanico di energia, nel quale la funzione di « còpula » (cioè il modo di connessione tra le masse) è sostenuta da una corrente fluida. Nell'esempio or ora mentovato si può decomporre mentalmente il segmento canalicolato, nel quale ha sede la stenosi, in una serie di anelli, lungo la quale l'impulso della corrente determina il passaggio di una successione di onde trasversali progressive. In tali condizioni si comprende che la rapidità della corrente aumenti la frequenza delle onde or ora mentovate, e che si elevi con ciò l'altezza musicale del suono da esse generato. Infatti, in conformità di ovvii principii di meccanica, quanto più rapida è la *velocità* del corpo urtante, tanto più *acuto* è il suono che la massa urtata sarà per dare: all'opposto, per ottenere più *intenso* suono dal corpo urtato, occorrerà che il corpo urtante possieda una *maggiore massa*.

Rich. Geigel (Leitfaden, pag. 170) a ragione si oppone al principio dottrinale invocato da Sahli per la genesi del respiro tracheale fisiologico. Se — dice Geigel — il concetto di Sahli fosse giusto, il respiro tracheale apparterrebbe al novero dei « *rumori da urto di masse* »: esso sarebbe analogo a quei fenomeni acustici (rumori di fruscìo, di frullo, di fremito, di fendente) che si originano tagliando l'aria violentemente mediante una daga, o quando una rapida corrente aerea urta contro l'orlo d'un sottile cartoncino, o penetra violentemente attraverso una stretta fessura, o s'insinua per gli angusti pertugi d'un richiamo da cacciatore. La differenza tra le varietà di suoni così prodotti e quelle di suoni determinati da vibrazioni periodiche di corpi elastici — quali sono per es. una corda di violino, una sbarra metallica od anche la colonna aerea d'una canna di flauto — è essenzialmente questa: che l'altezza musicale dei primi è funzione sopratutto della *velocità del movimento di massa* (Strouhal (4), cioè della rapidità di traslazione globale del corpo, il cui spostamento determina il fenomeno acustico; laddove la tonalità dei suoni appartenenti alla seconda varietà è, più che tutto, in rapporto con la dimensione in lunghezza del corpo vibrante. L'altezza musicale dello schiocco d'una frusta dipende per una certa parte dall'ampiezza della sezione trasversa del cordone flessibile che il carrettiere vibra, ma in grado ben maggiore dalla rapidità con la quale vien menata la frusta. All'opposto il suono d'una minugia, alla quale spettino una grossezza, una lunghezza ed una tensione determinate, presenta *caeteris paribus* costantemente *quel* medesimo tono fondamentale, comunque cimentata, o con l'archetto, o con una strappata, o con un urto, ecc.

Il Kohlrausch (5), che ha istituito ricerche intorno ai suoni che si ottengono con lo spingere aria attraverso strette aperture, ha riconosciuto che a

condizioni pari, tra la velocità di afflusso della corrente aerea e l'altezza musicale della nota suscitata, esiste un rapporto algebrico assai semplice; cioè che *caeteris paribus* la nota varia la propria altezza praticamente in proporzione diretta col variare della forza della corrente aerea che s'insinua nell'apertura.

Nella glottide — fa osservare Rich. Geigel (6) (pag. 170) — l'aria penetra ed esce attraverso una fessura proporzionalmente angusta. Ivi nascono, come nelle esperienze di Sondhauss, gli urti d'aria intermittenti che portano la colonna aerea tracheo-bronchiale a vibrare. Si formano così per le leggi delle « vibrazioni forzate » le onde longitudinali stazionarie, la cui lunghezza (e quindi l'altezza del cui tono fondamentale) dipende soltanto dalle dimensioni del tubo insufflato, *non* però dalla velocità della corrente d'insufflazione.

Il respiro tracheale resta costantemente della medesima altezza musicale (certo non della stessa intensità) per tutta la durata di una data fase respiratoria (per es. dell'inspirazione vuoi superficiale, vuoi profonda) comunque il paziente porti a termine il movimento della parete toracica, sia in un secondo, sia per es. in 15 secondi. Dunque — afferma a ragione Geigel — non può trattarsi qui di un rumore di fruscio o di fremito. E resta così confermata l'ipotesi per primo formulata da Zamminer (7) che il respiro tracheobronchiale sia costituito dalla vibrazione longitudinale stazionaria della colonna aerea delle vie respiratorie: cioè da un « fenomeno di risonanza ».

Senonchè chiamare qui in causa — come fa Geigel — gli esperimenti di Sondhauss (8) a me sembra un argomento non conforme alle esigenze di una logica rigorosa. Sondhauss nelle sue esperienze si serviva (pag. 128) di un cilindro cavo di vetro di 6 cm. di calibro e alto 14 cm., munito all'estremità libera di un coperchio a cerniera forato, che poteva venire sostituito con altri coperchi di spessore diverso e provvisti di aperture pure diverse per forma e per dimensioni (ampiezza 3 a 5 mm.). Sondhauss insufflava il cilindro dal fondo per mezzo di un doppio mantice robusto, e faceva urtare la corrente d'aria erompente dall'apertura del coperchio contro piastre forate o contro anelli metallici tenuti le une e gli altri a distanze varie, e ottenendone così dei suoni musicali intensi, di altezze nettamente identificabili. Ma Sondhauss ha intrapreso ricerche anche intorno ai fenomeni acustici che si verificavano nel semplice uscire dell'aria attraverso l'apertura del coperchio del cilindro (pag. 130). Allorchè il coperchio mobile era costituito da una lamina metallica *sottile*, la corrente aerea uscente all'aria libera attraverso una semplice apertura — qualunque ne fosse l'ampiezza e la forma, purchè gli orli ne fossero lisci; ed a patto che la pressione d'aria fosse moderata (corrispondente ad una colonna di 3 a 5 cm. del manometro ad acqua) — non generava alcun suono. Aumentando la pressione, si udiva solo un sibilo o un fruscio, nel quale esisteva una certa altezza musicale non identificabile, *che si elevava col crescere la pressione della corrente d'aria*. Mentre la corrente aerea fluiva dolcemente, e indisturbata, non generando alcun fenomeno acustico, si poteva portarla a dar suono se la si faceva urtare contro un corpo che presentasse verso di essa un margine aguzzo.

Se il coperchio — continua Sondhauss — era costituito di una piastra grossa 2 a 3 millim., e se l'apertura di efflusso era cilindrica, od anche conica allargantesi verso l'aria libera, si ottenevano (pag. 233) suoni musicali *limpidi e intensi* di altezza determinata, a patto che la superficie interna del foro scavato nella piastra che costituiva il coperchio, fosse liscia, o tutt'al più rigata a madrevite. Se era scabra per asperità irregolari, non si otteneva alcun suono.

Si sperimenti — aggiunge Sondhauss (pag. 234) — con un tubo di materiale qualsiasi: vetro, legno, cartone, metallo. Si saldi ad un'estremità di esso una piastra grossa 2 a 3 millim. con un'apertura centrale di efflusso ad orli lisci e taglienti e di forma vuoi cilindrica, vuoi conica allargantesi verso l'aria libera; e s'insuffli il tubo all'altra estremità applicandovi la propria bocca: esso darà suono. Ma, per ottenere tale intento, occorre altresì che vi sia un rapporto conveniente tra l'ampiezza dell'apertura di efflusso, lo spessore della piastra perforata, e la lunghezza del tubo. Se tutte queste condizioni restano soddisfatte, allora il cilindro « canta » come una canna d'organo.

Se l'orificio di efflusso è conico; ma si allarga, non verso l'aria libera, ma verso l'interno del cilindro, allora si ottiene suono, soltanto aspirando aria in luogo di insufflarla.

Questi suoni vengono manifestamente generati dall'urto dell'aria contro gli orli dell'orificio: e Sondhauss ha accertato che è l'aria, non la piastra, il corpo che vibra e dà suono. Inoltre Sondhauss ha riconosciuto che certamente anche la colonna aerea contenuta nel cilindro è tratta a vibrare (pagina 235), come accade nelle canne d'organo; a patto però — conclude egli — che l'aria uscente dall'apertura trovi negli orli di questa dei margini lisci e taglienti, contro cui frangersi (pag. 237).

Fin qui Sondhauss. Ma a parer mio occorre osservare che il respiro tracheale fisiologico è un soffio dolce, nel quale senza dubbio è possibile riconoscere una tonalità determinata, ma che non è nè musicalmente limpido, nè — tanto meno — intenso. Inoltre bisogna considerare che il soffio tracheale si forma fisiologicamente in tutti gli individui e in tutte le fasi del respiro; e che qui non sono necessarii dunque quegli stretti e determinati rapporti fra l'ampiezza dell'apertura di efflusso, lo spessore del coperchio forato (rappresentato nell'apparecchio respiratorio dalle corde vocali), la lunghezza del tubo, ecc., alle quali è costretto ad obbedire il semplice apparato di Sondhauss, se deve dare suono.

D'altra parte io posso addurre un fatto sperimentale importantissimo per escludere l'analogia fra il tratto respiratorio laringo-tracheale e il tubo di Sondhauss: ed è il seguente. Qualsivoglia tubo cilindrico di vetro, di 50 cm. a 10 cm. di lunghezza, di 1/27 a 1/6 di « mensura » (mensura significa: diametro: lunghezza), chiuso ad un'estremità da un tappo forato, e insufflato attraverso questo mediante una semplice pera di gomma elastica munita di cannula, dà, così nell'« exspirium » come nell'« inspirium », un soffio lieve, tanto più dolce, quanto più moderata la corrente aerea d'insufflazione. Codesto soffio è di carattere musicale, e presenta un'altezza che varia in pro-

porzione inversa con la lunghezza del tubo. Per intensità e per tempera esso è addirittura identico al fenomeno acustico: respiro tracheale. Ebbene: qui il tubo è privo di coperchio, non offre alcuna stenosi; e non esiste in esso alcun orlo aguzzo, contro il quale la colonna aerea in movimento urti o si franga. Infatti, anche se si riveste il fondo del tubo internamente con un disco forato di feltro; o *se si fodera lo spigolo libero del tubo con una calzetta di lana villosa,* il soffio, tanto nell'« exspirium » come nell'« inspirium » persiste, e non perde la musicalità.

Questo risultato dei miei esperimenti sta esso pure in favore del concetto di Zamminer (7), sostenuto ai giorni nostri con copia di argomenti da Sbrocchi (14), che il respiro tracheo-bronchiale sia determinato dalle onde longitudinali stazionarie della colonna aeriforme delle vie respiratorie: ma esso dimostra anche in modo patente che, per determinare la vibrazione acustica primordiale suscitatrice delle dette onde, non è affatto necessaria l'esistenza di una stenosi situata all'estremità libera della colonna aerea vibrante, nè quella di un labbro tagliente, contro cui la corrente d'aria abbia ad urtare.

Il frangersi della corrente aerea contro un orlo aguzzo è necessario soltanto allorchè occorra suscitare mediante la vibrazione longitudinale stazionaria della colonna aerea, suoni intensi. Del resto neppure in tal caso l'intervento di uno spigolo tagliente è indispensabile: basta all'uopo una successione di urti più o meno violenti tra corpi aeriformi: ciò che è dimostrato dal fenomeno delle « fiamme cantanti », da quello del « tubo di Pinaud », dalla « esperienza di Rijke », ecc. (9).

Secondo Brugsch e Schittenhelm (10) la migliore interpretazione della genesi del respiro tracheale è che esso sia un « rumore da stenosi ». Tanto nell'« inspirium » — aggiungono i detti Autori — come nell'« exspirium » quel suono si riscontra dovunque la corrente aerea s'imbatta in una stenosi del canale che essa percorre. Secondo questi Autori l'aria in corrispondenza di ciascuno di cotesti punti formerebbe dei vortici: questi a loro volta metterebbero in vibrazione la colonna aerea della trachea e dei bronchi, per modo che verrebbe generato nel tubo respiratorio un suono musicale dotato di altezza determinata, nella stessa guisa con cui una canna d'organo « canta » la nota, alla quale è intonata.

Qui v'è un'evidente confusione di concetti. Infatti, se si ammette che il respiro tracheale rappresenti un fenomeno acustico analogo al suono di una canna d'organo, resta escluso per definizione che il respiro bronchiale consista in un « rumore da stenosi ». E non ripeterò che, secondo i miei esperimenti, dell'esistenza di una stenosi, per la genesi del soffio tracheale non v'è affatto bisogno.

D'altra parte dai risultati anzi esposti delle mie ricerche risulta non conforme al vero la proposizione d'E. Rist (11) che i suoni respiratorii fisiologici si conformino in tutti i casi alla legge generale enunciata da Bondet (12) che essi siano costantemente in rapporto di dipendenza con una « vena fluida sonora », la quale si origini nel momento in cui l'aria passa da una parte stretta in una parte più larga. All'opposto nei miei esperimenti coi tubi di

vetro il soffio si ottiene con la medesima intensità anche nell'« inspirium », mentre l'aria passa dallo spazio illimitato della atmosfera ambiente all'angusto àmbito del tubo. E d'altra parte abbiamo già veduto che il meccanismo d'origine del respiro tracheale non ha nulla di comune con quello, per il quale si formano i « rumori da stenosi »; e che la genesi di questi per di più ha luogo *primitivamente* per vibrazione della *parete* del canale e non per movimento vibratorio primitivo della *vena fluida* che scorre entro di questo. (*Rich. Geigel*, pag. 195).

Vi è per di più una ragione la quale lascierebbe indurre che l'analogia tra il meccanismo d'origine del respiro tracheale e quello del suono d'una canna a flauto non sia assoluta. Infatti in una canna d'organo « aperta » — come lo ha dimostrato Musehold (13) — l'aria insufflata nell'imboccatura esce sùbito quasi tutta dalla « gola » della canna, laddove solo una parte minima ne sorte dall'orificio libero dello strumento: all'opposto per tutta la lunghezza della trachea passa l'intero volume dell'aria espirata dal polmone o da esso inspirata. Dunque il meccanismo d'insufflazione è diverso nei due casi; e nulla prova che non sia anche diverso il funzionamento acustico del tubo sonoro. Tra breve pubblicherò il risultato ottenuto da esperimenti da me istituiti, il quale conforta la verità di cotesta induzione.

Certamente il meccanismo d'origine del soffio tracheale è ancora avvolto da fitte tenebre. Le principali incognite si possono indicare come segue:

1) Il canale naso-faringeo e il tubo laringo-tracheale limitano un'unica colonna aerea vibrante *in toto*, o costituiscono essi due sistemi acustici separati?

2) In che consiste il meccanismo della vibrazione primitiva che suscita secondariamente risonanza nella colonna aerea dell'albero respiratorio?

3) Nella genesi del respiro bronchiale la vibrazione acustica della colonna aerea tracheale quali rapporti ha con la vibrazione delle colonne aeree bronchiali?

4) Il mutamento di tonalità, che si riscontra nell'« inspirium » in confronto all'« exspirium », dipende esso veramente dall'alterno dilatarsi e restringersi della glottide?

Se si pone mente a tutte coteste dubbiezze, non farà meraviglia che R. Geigel, con la modestia che è propria del sapere, concluda la trattazione della dottrina acustica del respiro bronchiale con le parole seguenti: « non debbo nascondermi che questo intero capitolo della mia *Guida* è il più debole di tutti » (pag. 177).

Avrò occasione tra breve di esporre i risultati di altre mie ricerche intorno al determinismo del respiro tracheale, i quali confido saranno per portare un contributo efficace alla soluzione dei varii problemi or ora enunciati.

Frattanto le nuove conoscenze di cui è parola nelle pagine antecedenti, si possono formulare con le seguenti

CONCLUSIONI:

1) Per la genesi del respiro laringo-tracheale fisiologico non è necessario il concorso, nè di alcuna stenosi delle formazioni cilindriche che costituiscono le vie respiratorie, nè di orli o speroni taglienti, contro i quali la corrente aerea debba frangersi.

2) Non risponde a verità la regola generale: che i rumori respiratorii siano costantemente il risultato di una « vena fluida », la quale si origini nel momento in cui l'aria passa da una parte più stretta in una più larga.

3) Il respiro laringo-tracheale fisiologico ha per *substratum* fisico la vibrazione longitudinale stazionaria della colonna aerea entrostante; e non può essere annoverato tra i « rumori da stenosi ».

BIBLIOGRAFIA.

(1) Ernest H. Starling. *The Linacre lecture on the law of the heart given at Cambridge* 1915, pag. 27. Longmans Green, London, 1915.

(2) H. Sahli. *Metodi clinici d'esame*, I, pag. 365. Vallardi, 1913.

(3) Kiwisch v. Rotterau. *Neue Forschungen über die Schallerzeugung in den Kreislauforganen.* Verhandl. d. phys. med Gesellsch. zu Wuerzburg, 1 Bd., 1850.

(4) Vincenz Strovhal. (Prag.). *Ueber eine besondere Art. v. Tonerzeugung.* Sitzungsber. d. phys. med. Gesellsch. zu Wuerzburg, 1878; Wiedemann's Ann., VI Bd., 1878.

(5) W. Kohlrausch. *Experimentelle Untersuch. der Töne, welche beim Durchstroemen v. Gasen durch Spalten entstehen.* Wiedemann's Ann., XIII Bd., 1885.

(6) Rich. Geigel. *Leitfaden der diagnostischen Akustik.* Stuttgart, Ferd. Enke, 1908.

(7) Seitz u. Friedr. Zamminer. *Die Auscultation u. Percussion der Respirationsorgane (nebst einer theoretisch-physikatischen Einleitung).* F. Enke, Erlangen, 1860.

(8) C. Sondhauss. *Ueber die beim Ausströmen der Luft entstehende Töne.* Poggendroff's Annalen d. Phys. u. Chem., XCI Bd., 1 Stück, S. 126; u. 2 Stück, S. 214. Leipzig, A. Barth, 1854.

(9) L. A. Zellner. *Vortraege ueber Akustik*, Bd. I, S. 180, A. Hartleben, Wien, 1892.

(10) Th. Brugsch u. Alf. Schittenhelm. *Lehr. klinischer Diagnostik u. Untersuchungsmethodik*, VI Aufl., S. 138. Urban u. Schwarzenberg, Berlin, 1923.

(11) E. Rist. *Les principes fondamentaux de l'auscultation, l'expérience de Bondet et Chauveau, et sa reproduction sur l'homme.* Annales de Médecine, t. X, n. 4, octobre 1921, pag. 317. Paris, Masson, 1921.

(12) A. Bondet. *Etude sur la respiration: recherches physiologiques sur le mécanisme des bruits respiratoires* Gaz. hebdom. de Méd. et de Chir., t. X, p. 793, 1863.
A. Bondet et A. Chauveau. *Contribution à l'étude du mécanisme des bruits respiratoires normaux et anormaux.* Revue mensuelle de Méd. et de Chir., t. I, 1877.

(13) Albert Musehold. *Allgemeine Akustik u. Mechanik d. menschl. Stimmorgans*, pag. 18. J. Springer, Berlin, 1913.

(14) Aristodemo Sbrocchi. *Origine fisica del soffio bronchiale negli inspessimenti polmonari.* Riv. crit. di Clin. Med., XIV, n. 50, pag. 794, 20 dicembre 1913.

(Il manoscritto è pervenuto in Redazione il 27 settembre 1927).

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

La sindrome da fistola esofago-tracheale clinicamente primitiva. Valore di alcuni mezzi diagnostici.

Prof. TOMMASO PONTANO, medico primario, docente di Clinica.

L'esofago e la trachea hanno tali intimi rapporti anatomici, che le malattie dell'uno spesso colpiscono anche l'altro organo; in effetti, dall'origine alla biforcazione dei bronchi, la trachea riposa con la porzione membranosa, per tutta la sua estensione, sul condotto esofageo, al quale è unito da tessuto cellulare lasso, e sul condotto esofageo riposa il bronco di sinistra. Le lievi inflessioni, che subisce l'esofago sul corso rettilineo della trachea, se rendono imperfetta la sovrapposizione, in nessun punto impediscono il contatto dei due organi.

Una serie di processi morbosi (tumori, flogosi) abbracciano i due organi, ostacolando il cammino del bolo alimentare, e rendendo difficile il passaggio dell'aria; la *disfagia* e la *dispnea* (tiraggio) richiamano l'attenzione del clinico sulla sede della lesione; metodi antichi e moderni d'indagine (cateterismo, esofagoscopia, tracheoscopia, radioscopia) sono indispensabili per localizzare e specificare nella loro vera natura i processi morbosi.

Ma queste fondamentali funzioni dell'esofago e della trachea restano talora integre e l'esame clinico più accurato può non richiamare o fermare l'attenzione su di esse, mentre si svolgono latenti gravi processi morbosi (ulceri, tumori). Ad un tratto insorgono e si svolgono gravi malattie polmonari, che sono considerate come primitive e che non sono se non complicanze di lesioni esofagotracheali, la cui vera entità e natura saranno rivelate dalla ricerca anatomo-patologica.

Sono noti infatti reperti anatomici occasionali di ulcere (semplici, sifilitiche, perfino neoplastiche) dell'esofago, asintomatiche in tutto il loro decorso (Cade e Revol, Yorke, ecc.); sono noti casi di ascesso polmonare, di bronchiti putride, di broncopolmoniti, originate da ulcerazioni esofagotracheali rimaste latenti o misconosciute in vita.

La diagnosi può cioè essere impossibile per la *mancanza di segni clinici*, ma può talora essere errata sovrattutto perchè *l'attenzione del medico è fuor-*

viata. Si porta di regola l'attenzione su la trachea e rispettivamente su l'esofago quando su una sindrome con disfagia o con tiraggio si sovrappone un episodio grave febbrile polmonare; ma in malati, nei quali si accende rapidamente una grave sindrome polmonare con cianosi, dispnea, tosse, vomito, ecc. si inverte talora la consecuzione dei dati clinico-anamnestici, e i fenomeni acuti, respiratori, deglutitori si attribuiscono alla localizzazione polmonare. Peggio ancora quando queste sindromi polmonari *insorgono acutamente, in soggetti fino allora normali, e il primo spunto diagnostico anamnestico viene ad essere oscurato dalla impotente sindrome polmonare.*

Io desidero, sulla guida della personale esperienza, analizzare una particolare figura clinica, che vorrei denominare *sindrome da fistola esofago-tracheale; sindrome clinicamente primitiva, non malattia,* perchè essa è indice clinico di processi morbosi svariati, che coincidono in uno stesso fatto anatomo-patologico (perforazione esofago-tracheale), ma sindrome importante, che ritengo degna di occupare posto a sè nelle esposizioni cliniche, perchè improvvisamente si inizia in soggetti apparentemente sani, perchè si presenta con un particolare quadro morboso a rapido decorso, perchè ad essa seguono peculiari complicanze.

La sindrome si trova accennata nei trattati, brevemente e spesso esattamente come complicanza della stenosi da tumori, delle ulcere dell'esofago, della sifilide esofago-tracheale; per lo più è riportata come seguente alla sintomatologia caratteristica della lesione prima esofagea o tracheale. Dopo la disfagia o la dispnea, il malato comincia ad avere tosse insistente, che si ripete ad ogni deglutizione, ha dispnea, con angoscia, espettorazione di muco; nelle ricerche su l'esofago e sulla trachea si perviene alla diagnosi dell'episodio morboso.

Ma quello su cui io voglio fermare l'attenzione s'è che in un certo numero di casi la sindrome morbosa si manifesta *all'improvviso, in perfetto benessere; tosse, cianosi, vomito, predominano; dura pochi giorni; tragicamente finisce con localizzazioni polmonari infiammatorie, associate o non a febbre.*

Le ulcerazioni della prima metà dell'esofago spesso hanno pochi segni clinici e talora sono sorprese d'autopsia; possono essere sospettate per una sintomatologia scarsa e di difficile interpetrazione: qualche malato ha disfagia, sotto forma di dolore immediato dietro lo sterno nel momento dell'inghiottire; si tratta specialmente di ulcere della porzione inferiore dell'esofago, di quelle quindi, che, per ragioni anatomiche, non possono complicarsi a perforazione nella trachea; qualche malato dimagra e diventa perfino cachettico, qualche altro ha ematemesi; talora un senso di solletico, di soffocazione retrosternale può nella deglutizione richiamare l'attenzione del medico sull'esofago. *L'esofagoscopia* (Kierstein) è il solo mezzo per una diagnosi di ulcera esofagea non complicata, ma è mezzo spesso rifiutato dai malati, spe-

rie da quelli che hanno ben pochi disturbi; talora pericoloso. Il *filo di Einhorn* può essere utile espediente diagnostico; la *ricerca radiologica* a nulla approda, se si tratta di ulcera semplice dell'esofago.

Quando, come per lo più avviene, le ulcerazioni dell'esofago decorrono asintomaticamente, *la sindrome che annunzia l'avvenuta perforazione esofago-tracheale esplode improvvisa, in pieno benessere.*

Stralcio dai miei casi clinici *i dati anamnestici,* eloquenti nella loro semplicità; essi rappresentano sempre lo spunto più utile alla diagnosi.

1) Una donna di 43 anni, senza notevoli precedenti morbosi, una quindicina di giorni prima dell'ingresso in ospedale, improvvisamente è colpita da accessi di tosse, con senso di soffocazione ed emissione di sostanza mucosa biancastra. La tosse, scarsa sul principio è divenuta poi insistente di notte e di giorno; l'espettorato è diventato fetido; durante l'ingestione dei liquidi specialmente, la paziente è colta da improvvisi accessi di tosse soffocante e da vomito.

2) Un uomo di 37 anni, e contrasse lues a 33 anni; quattro giorni prima dell'ingresso in ospedale, mentre beveva un bicchiere d'acqua, fu colto da violento accesso di tosse ed espulse violentemente la sostanza ingerita. Da quel momento gli è impossibile ingerire e liquidi e solidi perchè insorge tosse violenta, cui segue vomito della sostanza alimentare ingerita.

3) Donna di 62 anni, degente in ospedale per tumore del lobo superiore sinistro polmonare. Ha tosse insistente. Ogni tanto la tosse è seguita da vomito. Improvvisamente un giorno, mentre beveva del latte, fu colta da un violento accesso di tosse con senso di soffocazione ed emise parte del latte bevuto; tale fenomeno si è ripetuto ad ogni tentativo di ingerire del liquido.

Si ripete nei tre casi il medesimo fenomeno, che i malati, si può dire, raccontano con le medesime parole. Improvvisamente, e nei due primi casi in soggetti clinicamente sani, e nel terzo caso già malato per tumore polmonare, *improvvisamente* si verifica un fenomeno importante che richiama l'attenzione sull'albero respiratorio. Senza cioè segni premonitori di sorta *insorge un accesso di tosse violento, soffocante a tipo convulsivo.* In tutti e tre i malati l'accesso di tosse violento, soffocante, convulsivo è provocato dalla ingestione di un liquido, acqua, latte che viene in parte espulso con la tosse, come suole avvenire per una falsa deglutizione occasionale.

Se non che il fenomeno non è occasionale; esso si ripete ogni volta, dopo l'ingestione dei liquidi, talora dopo l'ingestione dei cibi solidi. Quando il malato è intelligente ed il medico è diligente, i due fatti, *tosse e ingestione di liquidi,* appaiono si intimamente legati nei rapporti di causa ad effetto, che una conclusione chiara ne consegue: ogni volta cioè che il liquido passa dal faringe nell'esofago una parte si versa in trachea o nei bronchi e provoca

la tosse. Devo notare però, prima di analizzare le eventualità patologiche che di tale fenomeno possono essere la base, che non raramente i pazienti sono a tal punto confusi nel loro racconto e nelle loro impressioni, che tra tosse, vomito e ingestione di liquidi mutano i rapporti cronologici, sì che ad un certo punto può sembrare che il vomito sia la conseguenza della tosse o che questa insorga indipendentemente dalla ingestione di liquidi; ciò avviene specialmente quando il paziente si presenta tardi al medico e, come vedremo, alla tosse caratteristica dei primi giorni si aggiunge e si sovrappone la tosse per affezione broncopolmonare susseguente.

Sul dato amnestico bisogna insistere e, per insistere, bisogna aver pensato alla possibilità, altrimenti si spezza il filo conduttore della verità diagnostica.

Nella nostra prima malata per esempio, che noi vedemmo una diecina di giorni prima dell'esito letale, il rapporto tra deglutizione e tosse passava talmente in seconda linea che l'indagine diagnostica si polarizzò per spiegare i gravi segni di dispnea, cianosi, tosse, vomito, sulle condizioni dei bronchi e dei polmoni. Nè l'esame clinico, nè i soli dati autoptici polmonari (bronchite putrida), diedero la spiegazione patogenetica dell'esito letale; l'autopsia completa potè dimostrare una perforazione della grandezza di una moneta da due soldi per ulcus simplex esofagea, a livello della biforcazione dei bronchi, che chiarì diagnosi e sintomatologia. Negli altri due casi invece l'anamnesi rivelava esattamente il rapporto « ingestione dei liquidi-tosse » e il segno divenne il filo conduttore della esatta diagnosi.

Poter concludere però che una parte del liquido ingerito prende la via respiratoria, invece di seguire in totalità il tubo digestivo non risolve subito il problema, ma mette il clinico dinanzi a varie possibilità.

È noto che il laringe è difeso dalla penetrazione dei liquidi e dei solidi nell'atto della deglutizione. Quando il liquido o il bolo alimentare, condotto sul dorso della lingua, è spinto sotto forte pressione, verso il luogo di minor resistenza, vale a dire verso la retrobocca, la superficie della radice della lingua, che allo stato di riposo è rivolta indietro, si ripiega in basso trascinando seco l'epiglottide, che chiude meccanicamente la glottide, e il velopendolo si solleva, e si tende in guisa da occludere e separare il cavo nasale dal cavo faringo buccale (Luciani). Il bolo alimentare così non devia nè verso il naso nè verso il laringe.

Per *paralisi dei costrittori del faringe*, per *anestesie dovute a lesioni dei nervi sensitivi*, del faringe e del laringe, si producono false deglutizioni e conseguentemente si provocano tosse ed eliminazione di parte della sostanza ingerita, quando questa giunga a stimolare la parte sensibile della mucosa tracheo bronchiale.

Può il liquido o parte del bolo entrare in trachea, se rapidamente il tubo esofageo è riempito per una *stenosi* che ne limita la cavità, e il liquido si riversa nel retrobocca e contemporaneamente nel laringe.

Può infine il liquido ingerito trovare in un punto *l'esofago comunicante con la trachea e determinare lo stesso fenomeno.*

I rilievi offerti dall'esame completo del malato possono bastare talora a dirimere il problema causale: paralisi ed anestesie del laringe fanno parte di quelle complesse sindromi nervose (processi degenerativi come la tabe o tossinfettivi come il difterico) che ne chiariscono la patogenesi: la partecipazione, per es., del velopendolo ai processi paralitici è dettaglio favorevole a rendere più verosimile il sospetto di natura; il saggio della sensibilità e l'esame laringoscopico sono elementi decisivi dell'indagine clinica.

Sulla causa della sindrome si può restare nell'incertezza in quei malati che hanno disfagia da stenosi esofagea e nei quali compare il quadro della perforazione esofago-tracheale. La comunicazione esofago-tracheale è complicanza frequente della stenosi (dal 20 al 30 per cento secondo Mackenzie, Zenker e Ziemann) e quindi è giustificato il sospetto della sua esistenza, ma siccome d'altra parte la stenosi stessa può essere causa della fenomenologia descritta, stabilire se tosse con espulsione di liquido ingerito è esponente di perforazione o della semplice stenosi, può essere un problema irresolubile coi soli mezzi di osservazione clinica diretta e col solo ragionamento.

Un criterio sul quale alcuni autori fanno un certo affidamento è il modo differente di reagire del malato di fronte alla quantità di liquido ingerito. Osservano questi autori che piccole quantità di liquido sono facilmente deglutite, mentre le grandi quantità provocano costantemente tosse, quando esista una piccola comunicazione esofago-tracheale, e dànno il segno come caratteristico; ma basta riflettere che eguale fenomeno può dare la stenosi alta dell'esofago per comprendere che esso non può essere elevato a criterio di diagnosi differenziale.

Per la diagnosi differenziale è necessario ricorrere ad ulteriori mezzi e indagini descriminative, di cui bisogna esattamente stabilire il valore diagnostico.

Solo quando il soggetto in esame sia normale, quando l'esame del laringe sia negativo, solo se il paziente nessun disturbo accusa fino al momento in cui d'improvviso, per aver deglutito liquido, è colto da tosse stizzosa, soffocante, associata a cianosi, e che fa espellere mucosità e parte del liquido deglutito, deve essere sospettata una comunicazione esofago-tracheale o esofago bronchiale.

Nei nostri malati il sospetto diagnostico divenne certezza con l'ausilio di un espediente assai semplice: *l'introduzione di una sonda molle nell'esofago ad un certo punto determinava fuoriuscita di aria e segnava esattamente il punto in cui l'esofago comunicava con la trachea.* Tale mezzo diagnostico fu la prima volta usato da Gerhard nel 1882 e fu confermato da Scheele. Nel secondo dei miei malati, l'espediente fu il frutto del puro caso, e confermò il sospetto diagnostico: l'introduzione della sonda nell'esofago aveva lo scopo di nutrire il paziente: a 23 cm. dall'arcata dentaria un ru-

more di passaggio di aria ci colpì; il soggetto respirava attraverso una sonda introdotta sicuramente nell'esofago. La tosse da deglutizione, la sonda esofagea fischiante, permisero di porre con certezza la diagnosi di fistola esofago-tracheale a livello della biforcazione bronchiale. Il fenomeno si può riprodurre con costanza, se si ha l'avvertenza di introdurre la sonda in modo che l'apertura di essa guardi anteriormente e corrisponda nella sua discesa all'apertura tracheale. L'introduzione deve essere fatta adagio adagio, in generale l'aria esce determinando un caratteristico rumore di soffio talora di vero fischio (sonda soffiante e fischiante). Per evitare poi che un simile prezioso avviso sfugga in occasione di iniziali e piccole aperture di comunicazioni esofago-tracheali, sarà prudente, in caso di resultato negativo, di ripetere la prova, innestando alla sonda un tubo di gomma, che si fa pescare con l'estremo in una bacinella contenente acqua: la formazione di bollicine rivela il passaggio dell'aria attraverso la sonda e quindi la comunicazione esofago-tracheale. Nel terzo dei miei casi l'insorgenza della tosse da deglutizione mise in sospetto, e l'introduzione della sonda esofagea riprodusse il fenomeno della sonda soffiante a 24 cm. dall'arcata dentaria. Purtroppo questo segno, che per noi è risolutivo, è d'ordinario trascurato.

L'esofagoscopia gode la simpatia di alcuni autori come mezzo di accertamento di una perforazione esofago-tracheale. Ma l'applicazione della ricerca esofagoscopica trova una prima limitazione nella opposizione dei pazienti, una seconda ragione di limitazione nei pericoli reali legati al metodo. Tali pericoli sono tanto più minacciosi quanto la diagnosi è oscura; la ricerca è fastidiosa ed inutile quando la diagnosi sia stata accertata con mezzi più semplici e alla portata di ogni medico pratico.

L'indagine moderna utilmente ricorre *all'esame radioscopico*: se un malato con sospetto di lesione tracheo-esofagea, si esamina allo schermo mentre egli deglutisce un liquido opaco, si vede ad un certo punto l'immagine esofagea continuarsi in una ramificazione che riproduce il disegno dei bronchi. Contemporaneamente insorge la tosse violenta e la espulsione di una parte del liquido deglutito. Le diagnosi di perforazione esofago-tracheale si sono moltiplicate con questo mezzo d'indagine.

Il metodo è risultato raramente pericoloso (caso di Desternes, morte dopo l'ingestione del bismuto): in generale il bismuto o il bario sono ben tollerati dalla mucosa bronchiale.

Devo mettere in guardia sugli errori legati al mezzo di ricerca, non per svalutarlo ma per fissarne nei giusti limiti il vero valore.

Il caso 4° illustra le possibilità che conducono a facili errori. Si trattava di un uomo degente in clinica per grave disfagia. Esame clinico e radiologico avevano rivelato come causa della disfagia una stenosi neoplastica del terzo inferiore dell'esofago. Durante la degenza in clinica sopravvenne il caratteristico disturbo della *tosse da deglutizione*.

Il fenomeno si poteva così analizzare: le deglutizioni di piccole quantità di liquido non provocavano nessun disturbo, ma se la quantità aumentava

(per es., un boccone d'acqua) il paziente era colto da tosse violenta ed emetteva gran parte del liquido ingerito misto a mucosità. Il disturbo portava a pensare ad una comunicazione stabilitasi tra esofago e trachea. Si ricorse alla indagine radiologica: il liquido opaco provoca però un accesso di tosse violentissima e gran parte del liquido deglutito è rigettato fuori. Una radiografia eseguita immediatamente fa vedere la trachea iniettata leggermente e nel campo polmonare un magnifico disegno delle ramificazioni bronchiali (V. figura 4). Il reperto radiologico veniva a conferma del sospetto clinico di fistola esofago tracheale da neoplasma. La iniezione leggera del liquido opaco della trachea poteva essere interpretata come effetto dello spruzzamento verso l'alto del liquido durante la violenta e rapida espirazione.

Cerchiamo la conferma del fatto con l'espediente della sonda esofagea, che nelle nostre mani si era dimostrato il mezzo più semplice e più esatto per la dimostrazione delle perforazioni esofago-tracheali. Ma la sonda introdotta rivela: 1) che a livello della cricoide esisteva un primo punto stenotico; 2) che a nessun livello si otteneva il fenomeno dell'uscita dell'aria; 3) che nel terzo inferiore dell'esofago esiste una seconda porzione stenotica quasi insormontabile.

La fistola tracheale sospettata clinicamente e col mezzo della radiografia non trovava conferma.

Abbiamo allora escogitato col dott. Sforza, radiologo della clinica, un metodo combinato, che doveva ai nostri occhi risolvere il problema e risolvere le cause dei reperti contradittori.

Sotto il controllo radiologico cioè abbiamo introdotto la sonda nell'esofago fino alla stenosi più bassa ed abbiamo con una siringa lentamente fatto scendere attraverso la sonda il liquido opaco. Esso ha così riempito l'esofago quasi stratificandosi al disopra della stenosi che si dimostrava poco permeabile al liquido opaco.

Mentre la colonna liquida si alzava, noi ritiravamo la sonda e siamo così arrivati a livello e al disopra della biforcazione dei bronchi senza provocare tosse. Non esisteva adunque la sospettata perforazione dell'esofago nella trachea. In alto e precisamente verso la cricoide il lume esofageo subisce un restringimento poi si slarga ancora riproducendo la figura di un orologio a polvere. Il liquido, sempre introdotto con la sonda, riempie rapidamente il punto stenotico, colma la porzione sopra la stenosi e si vede ai raggi un rivoletto traboccare dall'esofago nel lume tracheale. In tal momento scoppia l'accesso violento di tosse e una parte del liquido ingoiato è proiettato fuori, mentre il disegno della ramificazione bronchiale si riproduceva di nuovo.

L'espediente usato spiegava il fenomeno tosse da deglutizione, senza che una comunicazione esistesse tra esofago e trachea.

In effetti le piccole quantità di liquido non provocavano la tosse. Sebbene tale fenomeno sia riportato come carattere peculiare delle fistole esofago-tracheali, nel nostro caso trovava un fondamento anatomico ben differente e assai semplice; le piccole quantità di liquido non riuscivano a colmare la parte

di esofago a monte della stenosi e a poco a poco si smaltivano per le vie naturali (esofago); non appena la quantità deglutita aumentava, il liquido riempiva la parte soprastenotica e si riversava in trachea provocando l'accesso di tosse improvvisa violenta.

La tosse stessa lanciava una parte del liquido opaco verso l'alto rendendo visibile la trachea, una parte, a glottide chiusa, verso il basso iniettando l'albero bronchiale, e si determinava quella figura che alcuni radiologi dànno come caratteristica delle fistole esofago-bronchiali o esofago-tracheali e che nel nostro caso traeva in errore. L'autopsia confermò la diagnosi di stenosi multiple e di inesistenza della perforazione esofago-tracheale.

Il valore del reperto radiologico viene diminuito dalla evenienza descritta, mentre il fenomeno della sonda respirante o fischiante acquista importanza grandissima per la diagnosi delle perforazioni esofago-tracheali.

***

Sono note la prognosi e le complicazioni delle perforazioni esofago tracheali ed esofago bronchiali. I nostri casi si aggiungono al novero di quelli che ebbero rapido esito letale. In due dei nostri malati, nei quali la causa della perforazione era una ulcera dell'esofago e nel terzo, in cui la perforazione sopravvenne ad una stenosi carcinomatosa metastatica, la sintomatologia precipitò rapidamente e l'episodio ebbe esito letale in poche settimane.

Ma quello che è importante segnare nella figura clinica del malato è che la *sintomatologia non rimane pura e schematica; nella complicazione si aggiungono tanti altri complessi sintomatici che velano la linea prima direttiva, e spesso disorientano il clinico.* Io devo ricordare che nel terzo dei miei casi la diagnosi di fistola esofago-tracheale a 24 cm. dall'arcata dentaria, da me posta, fu chiamata una volata poetica e solo l'autopsia valse a vincere lo scetticismo. S'è perchè i sintomi respiratori prendono il sopravvento a tal punto che quando il paziente è divenuto un bronchitico, un broncopolmonitico o un malato di ascesso o di gangrena polmonare, la primitiva semplice sintomatologia della tosse da deglutizione è soverchiata dal quadro imponente, che spesso pare sufficiente all'occhio del clinico per la spiegazione dello stato del paziente.

Nelle note cliniche di orientamento ricavo dai miei casi altri particolari che a me pare abbiano un certo valore diagnostico. Uno dei segni comuni ed impressionanti è la *cianosi.* Cianosi persistente grave, più di quello che non le comportino le lesioni polmonari. Le labbra e le estremità sono livide, la cianosi diviene estrema negli accessi di tosse.

Per quanto la durata della malattia sia breve, segue un *rapidissimo dimagramento* quale io ho potuto vedere solo in un'altra malattia, nella tubercolosi miliarica; *dimagramento* e *cianosi* sono i due segni che ricordano la figura del miliarico. Il dimagramento, che è in gran parte effetto dell'impossibilità di nutrirsi, si accentua con la sepsi polmonare.

Inoltre compare *disfonia* grave, talora *afonia*, senza che lo specialista nulla riesca a trovare nell'esame del laringe; essa è da ritenere come la conseguenza della secchezza delle mucose. La secchezza della bocca, della gola è una delle sofferenze più atroci del malato che definisce la secchezza bruciante. L'impossibilità di deglutire talora anche le più piccole quantità di acqua conduce allo stato di anidroemia e alla secchezza di cui la disfonia o l'afonia sono i diretti rappresentanti.

La tosse ha, secondo Scheele, il peculiare carattere di essere associata a rumori russanti, fischianti e gutturali per un componente esofageo; nei nostri casi mancava il segno di Scheele. L'eruttazione continua di aria (Bleecland), considerata da Scheele frequente, era presente in un solo dei nostri casi

Brevemente riassumo la documentazione clinica.

CASO I. — *Ulcera semplice dell'esofago. Perforazione esofago-tracheale.*

M. N., donna di 43 anni, lavandaia. Maritata con tre figli, nessun aborto, marito vivo e sano. Nulla di notevole nell'anamnesi familiare.

Ha avuto ripetutamente affezioni a tipo reumatico con dolori articolari, senza febbre, che ha curato con aspirina. Talora è andata soggetta ad affezioni bronchiali, rapidamente guarite. Non ricorda malattie di carattere. Ha sempre lavorato molto e si è nutrita discretamente.

L'attuale malattia rimonta ad una quindicina di giorni. La malata racconta che improvvisamente è stata colpita da facile tosse ad accessi insistenti con senso di soffocazione ed emissione di sostanza mucosa di colorito biancastro: non febbre. La tosse, specialmente insistente sul principio quando la paziente tentava di ingerire bevande o alimenti, è divenuta quasi continua, insistente sia nella notte che nel giorno; l'espettorato è divenuto giallo verdastro, fetido; sono comparse eruttazioni frequenti. Le condizioni si sono aggravate, l'ammalata è rapidamente deperita, persistendo i disturbi notati, entra in ospedale.

All'ingresso nell'ospedale si nota: donna di costituzione scheletrica regolare, *nutrizione assai scaduta*, masse muscolari discretamente sviluppate, pelle sollevabili in pliche, che si distendono con notevole ritardo. *Cianosi* intensa del volto e delle estremità, polso piccolo, frequente, a pressione bassa, respirazioni frequenti e superficiali, temperatura 36,6.

Lingua secca, faringe secco, senso di arsura.

Torace ben conformato, si espande bene nei profondi atti del respiro, i margini polmonari hanno eguali escursioni, gli apici sono alla stessa altezza. La voce quasi afona. Il murmure indebolito su tutto l'ambito toracico, su cui si ascoltano ronchi, sibili fischianti, rantoli umidi a medie e grosse bolle alle basi. L'espettorato è abbondante schiumoso, giallo verdastro nel fondo del bicchiere in cui è conservato. Colpi di tosse ripetuti, quasi convulsivi interrompono l'esame della malata, che deve ricorrere spesso per l'arsura a piccole ingestioni di liquido: queste provocano più intensamente la tosse, talora seguita da vomito. Non si ha mai rigurgito dalle narici.

Il cuore è nei limiti, i toni sono deboli senza rumori accessori, l'azione cardiaca frequente, il polso piccolo ritmico.

L'addome appiattito, trattabile, indolente, senza liquido, gli organi ipocondriaci nei limiti, sani.

Micropoliadenia laterocervicale, nulla di notevole nelle altre stazioni gangliari.

Esame dell'espettorato: fetidissimo, mucopurulento verdastro, ripetutamente negativo per il bac. tbc., flora bacterica comune. Presenza di pus.

Nella permanenza nell'ospedale le condizioni della paziente si aggravano; insorge piccola elevazione di temperatura serale. La cianosi, la dispnea divengono più intense, il deperimento notevolissimo.

In stato di rapida cachessia muore dopo 12 giorni di degenza.

Diagnosi clinica: bronchite acuta cangrenosa.

L'autopsia rivela negativo il reperto degli altri organi: solo una bronchite purulenta fetida diffusa; inoltre una ulcera semplice a bordi non callosi sulla parete anteriore dell'esofago poco al disopra della biforcazione dei bronchi comunicante con la trachea. L'esame accurato del sistema linfatico bronchiale e peri-bronchiale nulla rivela di patologico. L'esame dell'apparato digestivo non fa trovare altre ulcerazioni.

Diagnosi anatomica: bronchite purulenta fetida, perforazione esofago tracheale da ulcus simplex dell'esofago.

CASO II. — *Ulcera semplice dell'esofago, in soggeto luetico, perforazione esofago-tracheale.*

P. U., a. 37, meccanico. Da bambino morbillo; da giovinetto andò frequentemente soggetto a tonsillite febbrile.

Ammogliato a 30 anni, la moglie sana non ha avuto alcuna gravidanza. A 33 anni contrasse lues (ulcera, roseola, dolori osteocopi, cefalea) fece 7 iniezioni di calomelano ed ogni disturbo cessò. È stato bene fino a due mesi prima del suo ingresso in ospedale.

Da due mesi ha cominciato a notare una certa debolezza con scarsa resistenza al lavoro, e delle febbricole serali, che egli trascurò completamente.

Quattro giorni fa *mentre beveva un bicchiere d'acqua fu improvvisamente colto da violento accesso di tosse, ed espulse la bevanda ingerita.* Da quel momento ha avuto fino ad oggi la impossibilità di ingerire liquidi, da un giorno anche i cibi solidi. Non ha mai avuto rigurgito nasale. La tosse sopravviene però ad accessi violentissimi, ad ogni tentativo di deglutizione spontanea, si accompagna a vomito e a senso di soffocazione; rumorosa ed insistente essa dura in accessi per 30-40 minuti, e nel colmo dell'accesso il paziente avverte anche un senso di stringimento del collo, e di dolore retrosternale. Da tre giorni è disfono, ha senso di cardiopalmo, di profonda stanchezza. Nessun'altro particolare disturbo a carico degli altri apparati od organi. In passato non ha avuto nè sofferenze gastriche, nè disturbi a carico del torace.

L'esame obbiettivo all'ingresso del malato fa rilevare: Scheletro regolare, nutrizione discreta, cute pallida, secca, senza edemi, lingua umida arrossata ai bordi, patinosa, polso 72, respiro 18, temp. 37.2.

Torace ben conformato, margini polmonari a 4 dita dall'angolo scapolare, si espandono bene, apici alla stessa altezza, suono polmonare senza variazioni alla percussione comparata, sibili e ronchi posteriormente su tutto l'ambito toracico. Anteriormente nella fossa sottoclavicolare destra, nella zona parasternale riduzione di suono alla percussione per quattro dita a livello del 2° e 3° spazio intercostale. All'ascoltazione ronchi e sibili, nella regione del manubrio sternale e parasternale destra respiro bronchiale in- ed espiratorio. Non rantoli umidi.

Cuore e vasi. L'itto alla punta non visibile; è palpabile al 5° spazio sull'emiclaveare. Non deborda a destra, cuore sinistro di volume normale. Riduzione di suono retrosternale che si continua con la riduzione notata nella fossa sottoclaveare. I toni sono netti, il 2° aortico accentuato.

Polso ritmico eguale, non differente, segno di Olliver presente, non Cardarelli. Gli archi palatini sono mobili, non pulsanti. Non si notano nè si palpano pulsazioni anormali nella zona ottusa.

Addome, organi ipocondriaci, nulla di notevole. Micropoliadenia inguinale, crurale, laterocervicale, ascellare.

Negativo l'esame del sistema nervoso.

L'esame delle urine dà densità 1027, assenza di albumina e di glucosio.

La *reazione di Wassermann è positiva completa*. L'esame radiografico del torace (prof. Ghilarducci) nulla dimostra a carico del mediastino, del cuore, e

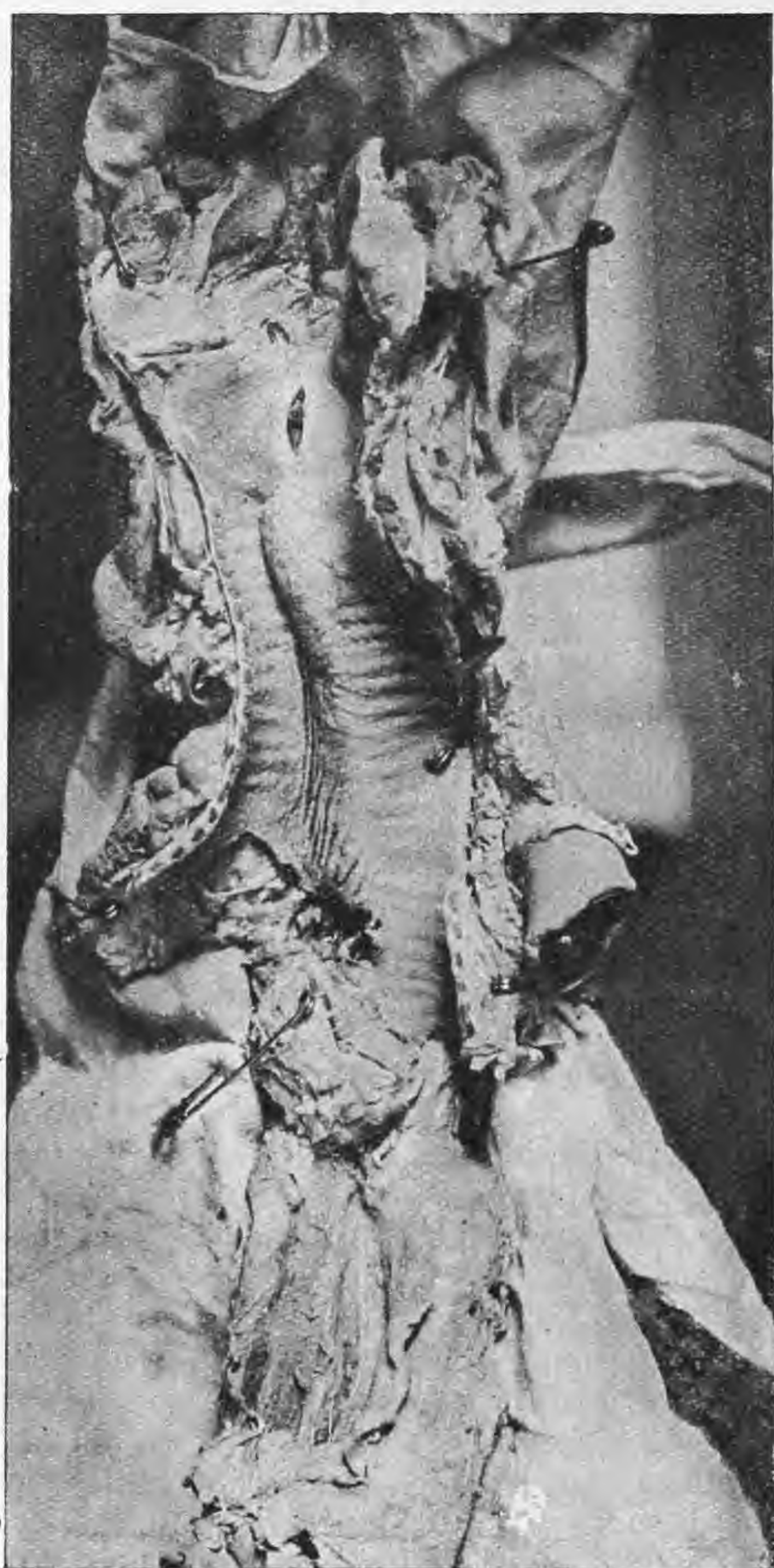



FIG. 1.

FIG. 2.

dell'aorta, solo la regione sottoapicale destra è opacata per un'ombra a margini indistinti.

La temperatura del malato durante la degenza di pochi giorni mostra febbre intermittente (da 36,9 a 38-39) febbre che insorge con lieve brivido. Leucocitosi 13000. Si inizia cura arsenobenzolica con 60 cgr. di neosalvarsan che il malato sopporta senza disturbo alcuno. Si compie la nutrizione con la

sonda e con clisteri rettali. Il giorno 20 introdotta la sonda nell'esofago a 23 cm. dall'arcata dentaria si produce un forte soffio attraverso la sonda per passaggio di aria. Ritirando la sonda di un cm. il rumore del soffio cessa, ricomincia avanzando di nuovo con la sonda per cessare di nuovo spingendo ancora la sonda. Tale fenomeno si può facilmente e con matematica esattezza riprodurre ad ogni tentativo di alimentazione con la sonda. Ritirata la sonda, dopo introdotto l'alimento, scoppia accesso di tosse insistente.

Il malato si aggrava rapidamente; magrezza cachettica, afonia, secchezza dei tessuti; dopo 10 giorni di degenza in ospedale muore con segni di insufficienza acuta di cuore.

Diagnosi clinica: Lues, fistola esofagotracheale da ulcera, bronchite fetida con probabile ascesso polmonare.

L'autopsia parziale permette di rilevare bronchite fetida, ascesso polmonare del lobo superiore destro, ulcera perforante dell'esofago comunicante con la trachea a livello della biforcazione dei bronchi (v. figure 1 e 2).

I bordi dell'ulcera non presentano infiltrazione, i gangli linfatici, leggermente tumefatti da acuta tumefazione, l'ulcera è tagliata a picco con fondo deterso, il margine dell'ulcera microscopicamente presenta una modica infiltrazione parvicellulare, ma i vasi sono normali, nè si notano alterazioni specifiche.

Caso III. — *Fistola esofago-tracheale da carcinoma metastatico di origine polmonare.*

A. N., donna di casa, di anni 62. Nulla ricorda di importante nell'anamnesi familiare, maritata, ebbe 6 gravidanze, due aborti. Il marito morto di malattia imprecisabile. Sofferse polmonite a 32 anni di cui guarì completamente. Poi è stata in discreta salute fino a pochi mesi fa quando cominciò ad avvertire facile tosse con espettorato prima mucoso, poi muco-sanguinolento, di colorito rossastro scuro, quasi come conserva di frutta.

Si aggiunsero quindi dolori a crisi a tipo trafittivo in corrispondenza della regione sternale, e degli spazi intercostali che talora assumevano il tipo di dolori a cintura. Continuando la tosse, l'espettorato sanguinolento, i dolori, chiede ricovero all'ospedale.

L'ammalata è apirettica, presenta una cifosi senile accentuata dorsale, condizioni di nutrizione assai scadute, sanguificazione scaduta, senza edemi, ha tosse con espettorato muco sanguinolento di colorito rosso prugne.

L'esame del torace rivela una zona ottusa anteriormente nella fossa sottoclavicolare sinistra, con rantoli umidi sonori a piccole e medie bolle. Qualche sibilo e ronco sull'ambito polmonare dove si notano i segni di un enfisema senile avanzato.

Il cuore non ingrandito ha i toni deboli, le arterie periferiche sono dure e tortuose. Negativo l'esame degli altri organi. La colonna vertebrale ha perduto la sua mobilità, riescono dolorosi i movimenti e sia le zone paravertebrali, che i punti di Valleix sono nettamente dolenti alla percussione. I muscoli lunghi del dorso sono tesi come corde.

Negativo nel resto l'esame del sistema nervoso.

Le urine dànno tracce di albumina con peso specifico 1015, nulla al sedimento. La reazione di Wassermann è negativa. La radioscopia del torace dà ombra della grandezza di un mandarino a contorni indecisi ed irregolari in corrispondenza del lobo polmonare sinistro soprastante all'aia cardiaca.

Improvvisamente un giorno mentre beveva il latte fu colta da un violento accesso di tosse convulsivo che le fece emettere con violenza parte del latte bevuto accompagnato a senso di oppressione e di soffocazione. Tale episodio si ripetette ad ogni tentativo di ingerire liquido. Al cibo solido la paziente aveva già da tempo dovuto rinunziare. Introdotta la sonda per praticare la nutrizione artificiale, a 22 cm. dall'arcata dentaria, esce dalla sonda aria con

un rumore fischiante caratteristico. Ritirando la sonda cessa il rumore, ricompare introducendola per scomparire spingendola più in basso.

La malata già in stato di cachessia, rapidamente peggiora, diviene fortemente cianotica, il dimagramento è notevolissimo, muore dopo pochi giorni.

Diagnosi clinica. Tumor mali moris del polmone sinistro, lobo superiore, con metastasi multiple. Fistola esofago-tracheale per metastasi cancerosa.

L'autopsia parziale permette di confermare la diagnosi clinica: cancro del polmone, lobo superiore sinistro, metastasi multiple della colonna vertebrale, dei gangli peritracheali e peribronchiali. Perforazione dell'esofago nel bronco destro (vedi figura 3).

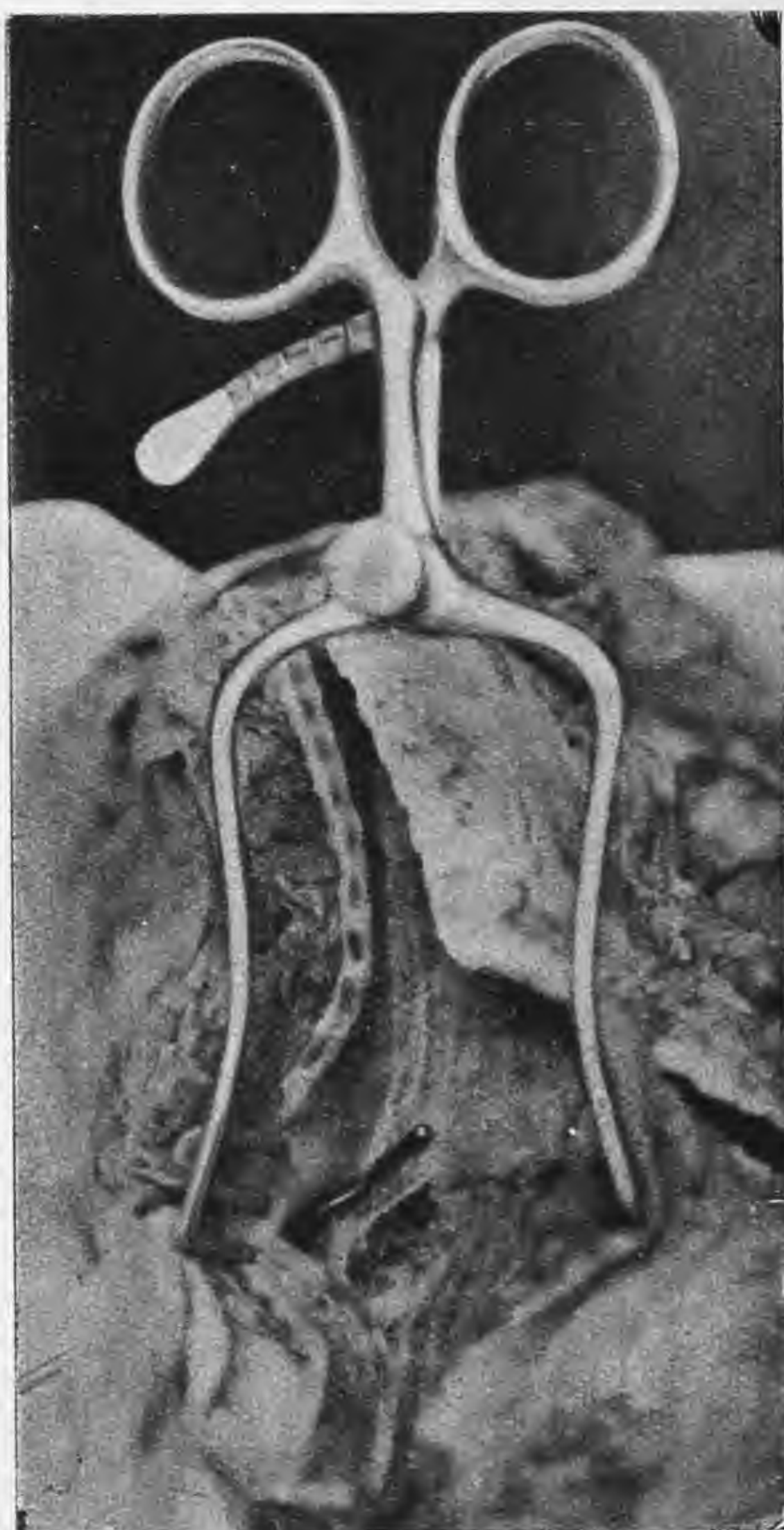



FIG. 3.

CASO IV. — *Cancro dell'esofago con stenosi multiple.*

M. G., di a. 66, portiere, a 8 anni ebbe avvelenamento da funghi, a 18 blenorragia. Non ha contratto lues, è bevitore. A 30 anni ebbe affezione faringo laringea non bene identificabile ma durata qualche mese. Nel 23 riportò frattura del gomito.

Tre mesi prima dell'ingresso in clinica cominciò ad avvertire difficoltà nella deglutizione, bruciore e facile singhiozzo. Dopo l'ingestione del cibo facile vomito e cessazione con esso del singhiozzo. Da un mese l'alimentazione è liquida perchè il cibo solido non passa; è notevolmente deperito.

All'ingresso in clinica si nota un profondo deperimento, con modica cianosi, non dispnea, polso piccolo, frequente, apirettico.

Torace enfisema senile. Cuore nei limiti. Toni normali. Arterie periferiche tortuose. Nulla a carico dell'addome, organi ipocondriaci nei limiti.

Esofagoscopia: un primo cingolo stenosante s'incontra a livello della cricoide, un secondo punto stenotico a livello dell'ostio cardiaco.

Esame laringoscopico: paresi della metà sinistra del laringe.

Dopo qualche giorno di degenza in clinica il paziente si accorge che la deglutizione di poche gocce di liquido si compie facilmente, ma se egli tenta di deglutire un boccone di acqua insorge tosse convulsiva che provoca l'espulsione del liquido ingerito.

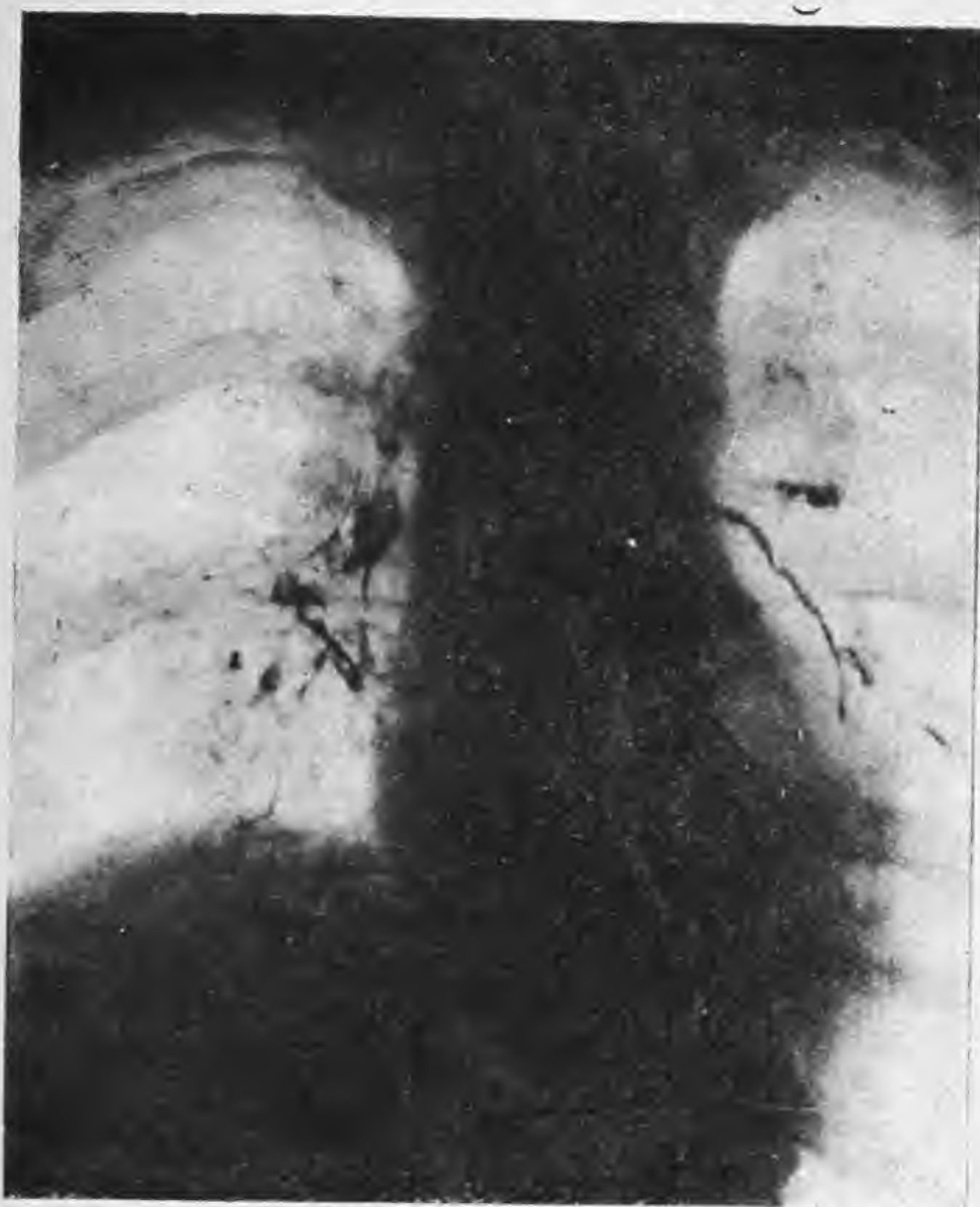



FIG. 4.

FIG. 5.

Si pratica la radioscopia con pasto liquido opaco. Non appena ingerisce il primo boccone di bario insorge violentissimo accesso di tosse e una parte del bismuto è violentemente projettata al di fuori. Si pratica una radiografia del torace (v. figura 4): si vede la iniezione dei bronchi nelle sue ramificazioni, e leggermente iniettata la trachea.

Nella convinzione che si tratti di una comunicazione da ulcera neoplastica tra esofago e trachea, si procede al sondaggio dell'esofago, con sonda sottile per attraversare facilmente il primo punto stenotico. La sonda passa facilmente: in nessun punto si ha fuoriuscita di aria dalla sonda stessa. La manovra più volte tentata dà sempre resultato negativo; l'ingestione invece di un boccone di acqua provoca subito tosse espulsiva.

Per spiegare lo strano contrasto tra reperto radiologico e prova della sonda, si introduce una sonda per 30 cm. circa e si pone il paziente davanti allo schermo. Con una siringa si immette lentamente liquido opaco. Questo penetra nell'esofago e non si vuota per la stenosi bassa cardiale. Continuando a iniettare ancora pasto opaco questo si stratifica e riempie l'esofago che si può esattamente seguire nella sua forma.

Si ritira a poco a poco la sonda a mano a mano che il riempimento con il bario progredisce. Siamo al di sopra della biforcazione dei bronchi e il paziente sopporta benissimo il riempimento dell'esofago, non tosse.

Siamo già all'anello tracheale, quivi l'esofago subisce uno strozzamento; inoculando ancora cautamente il bario, si vede formarsi la figura di un orologio a polvere in cui la parte mediana è costituita dalla stenosi.

Ma non appena il bario ha riempito la parte superiore della clessidra un rivoletto scende e si versa in trachea, sopraggiunge la tosse violenta e la proiezione di una parte del liquido opaco introdotto. (V. figura 5).

Evidentemente non esiste comunicazione esofago-tracheale: l'autopsia dimostra tumore dell'esofago con metastasi multiple peritracheali, con stenosi da compressione dell'esofago, con metastasi multiple nel fegato.

È utile ricapitolare in pochi punti fondamentali i rilievi diagnostici di questa non frequente ma interessante sindrome, quale risulta dai nostri casi e fissare il valore dei mezzi di indagine.

A) Si deve sospettare l'esistenza di una comunicazione esofago-tracheale:

1) se in un soggetto apparentemente sano, con esame faringo-laringeo negativo, improvvisamente si manifesta ad accessi tosse stizzosa quasi convulsiva, provocata dalla ingestione di liquidi o di solidi (tosse da deglutizione);

2) se con la tosse si accompagna cianosi, disfonia, dimagramento rapido.

B) Si può affermare che la comunicazione esofago-tracheale esiste:

1) se una sonda molle lentamente introdotta nell'esofago dà luogo al fenomeno della sonda respirante o fischiante (passaggio d'aria attraverso la sonda). La distanza misurata dall'arcata dentaria segna la sede esatta della lesione.

C) L'esame radioscopico è mezzo di indagine prezioso per sospettare la comunicazione esofago-tracheale: esso però può essere causa di errore, perchè non è mezzo sufficiente per sè a distinguere le comunicazioni esofago-tracheali dal rigurgito in trachea del pasto opaco in occasione di stenosi esofagee specialmente alte.

D) La sindrome pura da comunicazione esofago-tracheale è rapidamente oscurata nella sua limpida chiarezza primitiva per sindromi secondarie polmonari, che, a breve scadenza, fatalmente complicano la lesione (ascesso polmonare, bronchite putrida, broncopolmonite) inevitabili cause di morte.

La guida diagnostica, tosse da deglutizione, è allora soverchiata dalla grave fenomenologia generale e locale (dimagramento, cianosi, tosse, dolori, afonia, espettorato, tosse emetizzante). Quando si perda la guida del dato anamnestico e non si analizzi con acume il fenomeno primitivo, si tronca il filo diagnostico e la perforazione esofago-tracheale, origine di tutto il quadro morboso, diviene una sorpresa di autopsia.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Contributo alla conoscenza clinica e radiologica della sifilide gastrica e duodenale

per il dott. ARNALDO POZZI, assistente.

La diagnosi di sifilide gastrica è un problema di data recente: le nozioni sulle sindromi morbose che hanno per etiologia la sifilide e per localizzazione lo stomaco sono infatti il risultato delle ricerche dell'ultimo cinquantennio.

Dopo la celebre osservazione di Andral (1839) la nozione di sifilide gastrica è stabilita.

Dieulafoy, Fournier, Hayem dettero le grandi linee cliniche dell'affezione della quale Cornil, Chiari, Birch, Hirschfeld, Aristoff, Pater posero le basi anatomopatologiche.

Ma specialmente da dieci anni a questa parte l'esame sierologico e l'esame radiologico (Béclère et Bensaude) hanno consentito di utilizzare qualche dato clinico che rende meno difficile la diagnosi di sifilide gastrica sì da attenuare il corrente pessimista espresso nelle parole di Fournier:

« Esigere dalla sifilide gastrica dei sintomi speciali è come condannarsi a « non diagnosticarla mai e a non riconoscerla che all'autopsia ».

Nessuna meraviglia che circa la frequenza della sifilide dello stomaco, le opinioni degli Autori siano alquanto disparate.

Da una statistica di autopsia venne da Fauvel (1858) diagnosticato il primo caso (ingrossamento iperplastico della parete dello stomaco con ulcerazioni); i primi casi di ricerche istologiche sicure rimontano a Klebs (1867) e a von Cornil; Barbier nella sua pregiata tesi (1904) ha radunato 116 casi di sifilide gastrica dei quali 68 diagnosticati dalla cura *ex iuvantibus* e gli altri 58 all'autopsia, parte dei quali solo in base a ricerche istologiche.

Anche Hayem (1905) diceva: Durante la mia carriera, già lunga in mezzo a tanti malati da me visitati per affezioni gastriche, ho riscontrato 4 o 5 casi di sifilide stomacale, ma è possibile che non ne abbia riconosciuto un gran numero.

Durante la guerra Castaigne ha ricercato la sifilide su 40 malati di ulcera gastrica. Di essi 10 avevano antecedenti specifici ed 8 furono guariti per l'associazione del trattamento specifico al trattamento abituale dell'ulcera rotonda.

Emelin su 10.000 autopsie eseguite nell'Istituto di Eppendorf potè vedere un solo caso di lues gastrica.

Weil, ricordando i lavori di Leven sulla sifilide cita (Soc. de Ther. 8-1-922) quattro casi che guarirono clinicamente e migliorarono anatomicamente col trattamento mercuriale e novarsenobenzolico. In nessun caso (stenosi medio gastrica, stenosi del cardias, linite plastica pilorica, ulcera pilorica con tumore) esistevano elementi diagnostici per la sifilide dello stomaco (in 3 casi su 4 R. Wassermann negativa).

Un severo trattamento soppresse le turbe funzionali, fece scomparire la linite plastica in due casi, migliorò il funzionamento della stenosi cardiaca e mesogastrica, mentre i malati aumentavano di peso, onde Leven esagerando certo la portata di questi casi eccezionali credette di poter concludere che l'esistenza di una lesione organica dello stomaco deve essere sufficiente ad evocare l'idea d'infezione treponemica e condurre, in ogni caso, ad un trattamento di prova, che *spesso* sarà coronato da successo.

Vi è anche chi è andato più oltre del Leven, ritenendo che ogni ulcera gastrica è di origine sifilitica, acquisita od ereditaria (Chiari e Castex).

Alessandri cita tre casi osservati nella Clinica Chirurgica di Roma e tutti e tre assoggettati a intervento operativo, il terzo anzi a un doppio intervento prima di esplorazione con escissione di prova a scopo di esame istologico, come negli altri due casi, e poi di resezione, in modo da potere, con ricerche microscopiche ripetute, escludere con certezza che si trattava di cancro. In complesso mentre i casi di sifilide gastrica fino al 1910 sommavano a circa 150, oggi il numero può dirsi quasi raddoppiato, nonostante i criteri indicati per la diagnosi non sembrino sempre abbastanza sufficienti, tanto d'aver fatto ritenere ad Hartwell che solo in un terzo dei casi la diagnosi può ritenersi esatta.

Il noto polimorfismo che questa malattia assume nell'organismo umano, si mantiene nelle localizzazioni gastriche: l'anatomia patologica moderna, in base alle caratteristiche istologiche ed al reperto specifico parassitario, ha dimostrato che la sifilide può essere causa delle più varie lesioni dello stomaco.

Anatomia patologica. — Le alterazioni più caratteristiche dello stomaco sifilitico finora descritte sono:

le neoformazioni gommose e sclero-gommose da cui derivano le ulcerazioni e le cicatrici;

la retrazione cirrotica per iperplasia fibrosa diffusa o pseudo linite plastica luetica.

A) Questi infiltrati gommosi possono riscontrarsi su tutti i punti dello stomaco, ma di preferenza si trovano sulla parete posteriore o nella vicinanza della piccola curvatura. Alcune volte unici, altre volte multipli sotto forma di noduli o di placche arrotondate o ovalari, di dimensioni variabili questi infiltrati possono formare un rilievo da 8 a 12 mm. Hanno in genere una co-

stituzione istologica quale l'anatomia patologica ci ha insegnato: il processo morboso inizia generalmente nella sottomucosa e alla muscolare.

Le lesioni istologiche fra le gomme sono caratterizzate da una produzione di tessuto connettivo ipertrofico che ricopre la sottomucosa e può estendersi alle altre tuniche. Le lesioni vascolari hanno il carattere di endoarterite obliterante, si può constatare una disposizione compatta di cellule d'infiltrazione attorno ai vasi sanguigni.

Come la gomma cutanea, i prodotti gommosi gastrici o tendono a trasformarsi in un processo fibroso, o a degenerare ed ulcerarsi; quasi sempre questi due processi vanno di pari passo: prevalendo la trasformazione fibrosa si ha la formazione della cicatrice, nel caso invece si avveri la necrosi del granu loma si formano ulcerazioni spesso confluenti in una grande perdita di sostanza con fondo duro, liscio, lardaceo.

L'ulcera è più spesso unica, altre volte sono multiple; le dimensioni sono variabili potendo andare da 1 mm. a 4 5 cm. L'ulcera può essere superficiale non interessando che la parete mucosa delle tuniche stomacali, altre volte in vece profonda ledendo i tessuti e giungendo alcune volte alla perforazione peritoneale o arteriosa. I margini dell'ulcera sono tagliati a picco, circondati da un bordo periferico duro.

Le lesioni vascolari sono di grande importanza: si trovano sempre pro cessi di endoarterite e di endoflebite obliterante e aumento di plasmacellule. Per Flexner e Cesaris Demel il rammollimento e l'ulcerazione sarebbero il risultato dell'obliterazione dei vasi. Tali ulcerazioni possono poi subire tutte le fasi della riparazione fibrosa, costituendo cicatrici piatte per lo più a forma di stella. Se questi elementi anatomo-patologici, sopratutto le cicatrici, risiedono nel piloro, producono la stenosi; se invece in corrispondenza della piccola curvatura possono determinare uno stomaco biloculato.

Quando al contrario l'infiltrazione procede dalla sottomucosa verso la mu scolare fino a necrosare la sierosa, si può avere la perforazione nel peritoneo (Scheib e Flexner) o la penetrazione in organi prossimi, come nel caso osservato dal Chiari in cui si ebbe l'ulcerazione del pancreas o la formazione di una fistola gastrica esterna, come nel caso di Kusmik in cui una gomma dello stomaco prese aderenza con la parete dell'addome e finì con l'ulcerarsi e determinare il seno fistoloso.

B) Pseudo linite plastica luetica. Il processo che s'inizia nella sottomucosa comincia con un'ipertrofia diffusa cellulare, a cui succede una formazione di connettivo, sul tessuto necrotico cellulare.

Tale processo infiltrativo può limitarsi all'antro pilorico o allo sfintere pilorico; oppure estendersi a tutto lo stomaco: in questo caso l'organo è raggrinzato da un processo sclerotico che ne riduce anche il lume e la capacità.

Macroscopicamente tale stomaco si assomiglia alla cirrosi carcinomatosa. I casi che finora non erano stati trattati come forme luetiche d'iperplasia e di sclerosi dello stomaco e che andavano sotto il nome di linite plastica di Brin-

tons, gastrite sclerotica di Hanot e di gastrite stenosante di Boas sono da considerarsi con ogni probabilità come processi luetici.

Su questi dati anatomo-patologici non esiste discussione: il disaccordo viene su quei dati anatomo-patologici nei quali macro- e microscopicamente le lesioni sifilitiche non sono chiaramente dimostrative e in cui, solo dettagli anatomo-patologici o considerazioni collaterali, possono far ritenere le lesioni come sifilitiche.

In primo luogo va considerata l'ulcera peptica dello stomaco. Secondo alcuni 20 %, secondo altri (Castex) 100 %.

Lang, Frankel, Klebs ed altri non condividono questa opinione e considerano solo l'ulcera consecutiva alla gomma come specificatamente luetica; infine altri autori prendendo una via di mezzo, pensano che la lues provochi alterazioni vasali, le quali in secondo tempo, predispongono all'ulcera peptica.

Non sarà quindi superfluo discutere la relazione dell'ulcera semplice con la sifilide e domandarci se l'ulcera detta semplice dello stomaco, ulcera rotonda, malattia di Cruveilher, sia una manifestazione diretta o indiretta della sifilide acquisita o ereditaria.

Vediamo quali argomenti possono sostenere tale modo di vedere.

Anzitutto l'idea non è recente, perchè fin dal 1865 Lang facendo una statistica generale, trovò segni di sifilide nel 20 % dei casi di ulcera gastrica, in Francia Gaillard nel 1886 in uno studio sulla sifilide gastrica e l'ulcera dello stomaco, emise l'ipotesi che esistono ulceri rotonde tipiche causate dalla sifilide invocando l'influenza patogenetica dell'arterite.

Più tardi nel 1891 Chiari in seguito a ricerche controllate statisticamente ammette che la sifilide può agire indirettamente, per quanto abbastanza raramente, nella patogenesi dell'ulcera gastrica per mezzo delle turbe circolatorie legate alle lesioni epatiche che essa determina.

Nuove osservazioni più precise, completate da esami istologici sono quelle presentate da Frankel, Flexner, Cesaris Demel, che mettono in evidenza le lesioni fini delle arterie e delle vene, di cui poi Fournier ne fa un carattere di specificità.

In seguito Weil, Downes, Douglas e sopratutto Eustermann hanno riunito una serie di fatti e argomenti, di cui però si può discuterne il valore:

a) la frequenza degli antecedenti specifici del 20 % in individui con ulceri ci obbliga a riconoscere che tale dato non costituisce un argomento di grande valore, essendo ancora la proporzione troppo debole per non ammettere trattarsi di una semplice coincidenza.

b) la frequenza della Wassermann positiva nei casi di ulceri semplici è più impressionante e così si spiega come autori americani, fidandosi spesso unicamente sul risultato positivo della reazione di Wassermann, assegnino un largo posto alla sifilide gastrica e come altri autori, Mathis e Castex, affermino che tutte le ulceri gastriche sono di origine sifilitica acquisita od ereditaria.

Statistiche della Clinica medica di Roma su 15.000 R. Wassermann dimostrano nelle ulceri gastriche e duodenali semplici che la R. W. è positiva in scarsissima percentuale, onde anche da questo dato non si può trarre una logica conclusione.

c) l'anatomia patologica pure non risolve il problema, nè dà indicazioni più precise.

È infatti impossibile tener conto del fatto sul quale insistono alcuni autori della constatazione nel fondo dell'ulcera presunta sifilitica dei vasi beanti che avrebbero dato luogo all'emorragia terminale. Non vi è nessun dato da poter incriminare alla sifilide a meno che l'istologia patologica non dimostri, nelle pareti dei vasi distrutti, delle lesioni simili a piccoli aneurismi, analoghi cioè agli aneurismi delle arterie cerebrali.

E possiamo aggiungere che l'esame microscopico non ci dà punto dei dati definitivi.

In maniera costante si trovano le alterazioni seguenti, particolarmente ben descritte da Kustermann: atrofia della mucosa in vicinanza dei bordi dell'ulcera, ipertrofia della sottomucosa e sopratutto infiltrazione linfocitaria perivascolare. Vi sono dunque dei dati in favore di un processo subacuto o cronico analoghi a quelli causati dalla sifilide o dalla tubercolosi, ma non vi è nessuna prova certa di specificità.

Sindromi cliniche. — La visione anatomo-patologica della sifilide gastrica e duodenale già fa supporre delle sintomatologie diverse a seconda della sede, del tipo della lesione anatomica.

In realtà nelle sindromi cliniche la sifilide gastrica e duodenale assume gli aspetti più svariati che noi cercheremo di raggruppare nelle forme fondamentali, rilevando le anomalie di comportamento dei singoli casi, quali la clinica in ogni gruppo di malattie dimostra.

La clinica della sifilide dello stomaco è apparsa agli occhi di studiosi anche recenti, talmente confusa e difficile, che Fournier negava la possibilità di diagnosticare una tale malattia per una sintomatologia speciale caratteristica; all'opinione del geniale sifilografo parigino si associano numerosi Autori.

Per comodità di esposizione e per usufruire di uno schematismo necessario nelle sintesi che il patologo fa della casistica clinica, distinguiamo:

a) *disturbi gastrici nei sifilitici* (specie del periodo secondario);

b) *le localizzazioni.*

Della prima parte non ci occupiamo. Trattando la seconda, distinguiamo le *forme ereditarie* e le *acquisite.*

La sifilide ereditaria è generalmente precoce e si manifesta come un accidente d'autopsia. Le osservazioni di sifilide ereditaria tardiva a localizzazione gastrica sono fino ad oggi eccezionali. Per le acquisite la gomma o la sclero-

gomma, circoscritta o diffusa, è l'origine di tutte le alterazioni che si rivelano, secondo l'importanza e l'anzianità del processo, con i segni clinici di:

Ulceri.
Cicatrici.
Tumori.
Sclerosi.

Sindrome da ulcera sifilitica. — L'ulcera del periodo precoce è eccezionale. L'ulcera sifilitica tardiva ha una sintomatologia varia. Durante un periodo più o meno lungo, il malato può accusare turbe dispeptiche accompagnate sovente da ipercloridria e da vomito. Poi appare il dolore. Questo non ha nulla di caratteristico, specie nei rapporti con i pasti, potendo insorgere subito dopo, a distanza di 1-2 ore (Brams) ed anche di 3-4 ore (Einhorn) senza che i cibi vi esercitano speciale influenza.

Più che nell'ulcera semplice, esso può apparire di notte o presentare delle recrudescenze notturne, fatto notato da molto tempo e che, secondo alcuni, dovrebbe sempre evocare il pensiero di sifilide gastrica. Fournier avrebbe descritto un dolore circoscritto alla regione xifoidea, accompagnato sovente da un dolore corrispondente al rachide, aumentato sia dall'ingestione di alimenti sia dalla digestione stessa (dolore xiforachideo di Fournier).

In alcuni casi il dolore, può essere il sintomo predominante, come in una osservazione di Dieulafoy, mentre in altre osservazioni al contrario il dolore manca completamente e all'improvviso, senza disturbi gastrici, sopravviene l'ematemesi (ulcera latente).

Il vomito, presente nella maggioranza dei pazienti, non ha nulla di caratteristico. Alimentare quasi sempre, accompagna il dolore e spesso con esso terminano i disturbi. Può essere mucoso e la sua resistenza ai mezzi ordinari, tanto da farlo qualificare incurabile, cede facilmente al trattamento specifico.

Alcuni autori descrivono non rara la presenza di sangue nel vomito: l'ematemesi si produce differentemente secondo i casi: alcune volte intermittente, altre volte continua e quotidiana. Spesso è sola e sovente il primo segno gastrico.

Estor e Sicard recentemente riferiscono il caso di un uomo di 58 anni, fin'allora completamente bene, nel quale improvvisamente comparve un'ematemesi abbondantissima che si ripetè due volte nel termine di un mese, ogni volta accompagnata da melena. I dolori comparvero qualche giorno dopo la prima emorragia, situati al cavo epigastrico, e a distanza di circa 2 ore dai pasti.

Ordinariamente abbondante e ripetuta, l'ematemesi può dare luogo a fenomeni gravi di anemia e dimagramento con tendenza al collasso, ed un'emorragia mortale può, a volte, costituire il primo e l'unico segno di un'ulcera sifilitica. L'appetito può essere diminuito già nella semplice gastrite luetica, altre volte invece, malgrado gravi processi ulcerosi, si mantiene buono.

Nella maggior parte dei casi le ricerche sul chimismo gastrico hanno svelato l'esistenza di una anacloridria, contrariamente a quanto accade nell'*ulcus*

rotundum, che va assumendo il valore di sintomo patognomonico (Wile, Cade e Morenas, Hausmann).

Specie Hausmann ha richiamato l'attenzione sull'esistenza di una anacloridria costante, dimostrando anche la sua persistenza dopo la guarigione. Al contrario, da altri AA. sarebbe stata riscontrata ipercloridria e valori normali di HCl.

Tutti gli Autori sono d'accordo invece per l'assenza costante dell'acido lattico.

Loeper e Bory danno grande importanza alla citodiagnosi, che mostrerebbe nella sifilide gastrica un'intensa linfocitosi, ma il valore di tale reperto è molto diminuito dal fatto che, anche nella tubercolosi ulcerosa dello stomaco, per quanto più raramente, può aversi spiccato aumento dei globuli bianchi. Quest'ultima però può essere sempre differenziata mediante la ricerca dei bacilli di Koch.

In alcuni casi l'ulcera può assumere una forma cronica, con sintomi insorgenti a periodi alquanto lunghi, intervallati da periodi di grandi remissioni, come pure possono intervenire nella evoluzione dell'ulcera sifilitica delle complicazioni.

La *perforazione*, per quanto rara, si è avuta in due casi di Barbier ed in uno di Flexner, nel quale il malato, prima della morte, presentava tutti i sintomi di una peritonite.

La cicatrice da ulcera può dar luogo a *stenosi pilorica* che può presentarsi sotto differenti aspetti: o sotto forma di una lesione benigna, oppure sotto un aspetto più grave ricordando la stenosi cancerosa.

Qualche caso di *stenosi mediogastrica* da ulcera è stato segnalato sopratutto dopo la radioscopia. L'evoluzione può presentare due stadi: in un primo periodo più o meno lungo il malato ha sintomi di ulcera cronica: dolore, vomito, qualche volta ematemesi. In un secondo periodo i vomiti sono più abbondanti e contenenti alimenti ingeriti parecchi giorni prima. È sopratutto un periodo caratterizzato quindi da sintomi di ritenzione alimentare.

Sindrome a tipo canceroso. — Allorchè in un individuo compare cachessia più o meno profonda, associata alla constatazione di un tumore nettamente limitato o di un indurimento diffuso dell'epigastrio, sintomi che, come sappiamo, si attribuiscono generalmente ad un neoplasma gastrico, dobbiamo pure pensare che possono invece dipendere da un tumore sifilitico.

Il *tumore gastrico* abitualmente ben circoscritto, fa nettamente corpo con lo stomaco. Einhorn e, dopo di lui, Bard lo paragonano ad un uovo di pollo, di uccello, Ward ad un arancio, Fournier ad un mandarino. Bard nel 1919 assegnava ai tumori gastrici sifilitici qualche carattere speciale: mobilità, forma regolare, indolenza, lenta evoluzione, effetto stenosante locale, poco risentimento sullo stato generale, malgrado i segni spesso intensi di stasi gastrica.

Tali caratteri purtroppo non sono sempre manifesti, tuttavia è necessario tenerli sempre presenti.

Il criterio della mancanza di *chachessia* è un criterio di un certo valore; ciò risulta anche dalle osservazioni di Robin. Canabel, al contrario, però ha notato in casi recenti chachessia di grado abbastanza elevato.

L'anacloridria è stata osservata spesso ed in alcuni casi anche presenza di *acido lattico* (Curtis).

La sintomatologia è quella dell'epitelioma gastrico: disappetenza, nausea, vomito, spesso di aspetto di posa di caffè, talora dolori e segni di ristagno gastrico.

Abbastanza frequenti sembrano essere le crisi dolorose simili a quelle delle ulcere peptiche, accompagnate da vomito ed ematemesi, tanto da determinare a volte un contrasto fra i disturbi accusati dai pazienti, che orienterebbero verso l'ulcera gastrica ed i dati oggettivi che depongono per un tumore: esame radiologico, reperto chimismo gastrico, tumefazione palpabile (Pinardi).

Nonostante la ricca enumerazione dei criteri palpatori dati da Hausmann non esistono criteri sia obbiettivi che radiologici che possono far differenziare con sicurezza un epitelioma gastrico da una sifilide gastrica.

L'età dei soggetti è forse uno dei migliori caratteri specifici e secondo Lemierre, Gautier, Smithies anche l'immagine radiologica perchè avrebbe permesso ad essi di rilevare nello stomaco una zona chiara, perfettamente circolare, unica, appartenente al corpo dello stomaco e nettamente separata dalla piccola curvatura e dalla regione pilorica, caratteri che eliminano l'iperplasia infiammatoria e l'epitelioma.

Non dobbiamo infine dimenticare la coesistenza di un cancro e di sifilide sullo stesso organo: le due affezioni evolvono parallelamente e in questi casi mentre il malato migliora parzialmente per il trattamento specifico, il cancro continua ad evolvere per proprio conto.

La linite plastica, infiltrazione con sclerosi diffusa delle tuniche dello stomaco, che cessano di essere dilatabili, estesa alla totalità dell'organo o predominante nella regione pilorica, è stata considerata per lungo tempo come una forma speciale di cancro ad andamento lento.

Le osservazioni di linite plastica però a mano a mano sono divenute più frequenti, ed oggi si tende ad ammettere che la linite cancerosa si sviluppa di preferenza in vecchi sifilitici.

L'esame radiologico ha qui una grande importanza.

Nella sua forma diffusa essa restringe, atrofizza lo stomaco e gli dà una rigidità particolare. I segni clinici non possono essere significativi (disturbi dispeptici diversi) ma la radioscopia fa riconoscere uno stomaco piccolo, più o meno retratto fisso nella sua forma e talvolta nella sua posizione, poco deformabile alla pressione e con debole peristalsi.

Il piccolo stomaco sifilitico di Leven e Barret appartiene a questa forma, è una vera cirrosi atrofica dell'organo. In questo caso la motilità dello stomaco si trova annullata in totalità, il piloro può essere stenosato ed il deperimento è rapido.

Più spesso il processo cicatriziale è localizzato dando luogo a una stenosi del *cardias* o del *piloro*. S'intende che la linite, tipo anatomico speciale, può essere una espressione tanto di cancro che di sifilide. Faray su tre casi di linite cancerosa, due volte rilevò una sifilide pregressa: l'influenza del terreno resta perciò da studiare.

Dati radiologici. — È solamente in questi ultimi tempi che il reperto radiologico della lues gastrica è stato messo in valore, senza però poter affermare che esistano caratteri patognomonici tali da portare direttamente alla diagnosi. Secondo Speder avrebbe molto valore la sede dell'affezione, essendo la parte cardiale dello stomaco quella più spesso colpita dalla sifilide. In realtà però solo le forme terziarie danno un reperto interessante se pure di difficile interpretazione.

Radiologicamente si possono avere due reperti:

nel *primo* lo stomaco è piccolo, ristretto (linite plastica luetica) a corno di bue, alto con rigidità pilorica e cardiale, con pareti rigide senza peristalsi ed inestensibile: è il così detto *stomaco cirrotico*. Fu messo in evidenza specie dopo le ricerche di Bensaude, Béclère, Eppinger, Schwartz, Muhlmann, Holitsch che hanno seguito radiograficamente gli effetti della cura;

nel *secondo* vanno comprese tutte le forme che non rientrano nel primo gruppo e cioè:

a) forme sclero gommose piloriche in cui il reperto è quello lacunare e in cui la differenziazione col tumore è difficile. Più rara è la lacuna luetica della piccola curvatura o del corpo; nel caso di Salzmann e Schapiro la lacuna della parte alta del corpo, a bordi netti, scomparve subito dopo la cura. La lacuna ricordava l'immagine dovuta ai tumori benigni (lacuna a stampo).

b) forme retraenti dell'antro ed allora la diagnosi va posta con le stenosi piloriche di origine benigna o con le forme scirrose parziali dell'antro;

c) forme a clessidra: la biloculazione gastrica è nella lues più frequentemente spastica che organica ed in ogni caso lo spasmo aggrava la forma organica.

Le caratteristiche della clessidra spastica (spesso per aderenze lasse) è la prevalenza dello spasmo mesogastrico e le intermittenze o variabilità del reperto: le clessidre organiche si possono avere più specialmente per infiltrazione delle pareti o per residui cicatriziali che per gomme (lacune mesogastriche), non differenziabili dai tumori mesogastrici.

Schwarz divide la lues gastrica dal punto di vista radiologico in 2 forme:

1) forma a lacuna;

2) forma di retrazione difficilmente differenziabile dall'immagine del cancro a tipo scirroso.

La difficoltà di poter distinguere un'ulcera luetica dal carcinoma ha spinto Ritter a distinguere:

1) una prima forma in cui lo stomaco comincia presto a svuotarsi mentre rimane un ristagno nella parte cardiaca della clessidra;

2) la stessa forma più una stenosi pilorica in cui lo stomaco appare più piccolo della norma, mentre l'esofago si dilata;

3) un'infiltrazione del piloro con dilatazione del resto dello stomaco;

4) la linite plastica o stomaco a fiasco di vino degli egiziani.

Dalla linite plastica alla forma di stomaco retratto di Schwarz c'è un diretto passaggio.

*
* *

Facciamo seguire 4 osservazioni di sifilide gastrica accertate e studiate sia dal punto di vista clinico che radiologico.

Osservazione I.

Lues sclero gommosa del tratto duodeno pilorico.

C. Isa, anni 17. Genitori viventi, ma entrambi luetici, 3 fratelli sani, 4 morirono piccini per malattie non ben precisabili, 1 fratello ebbe allattamento mercenario e contrasse infezione luetica. Ritornato in famiglia pure presentando manifestazioni luetiche cutanee e mucose, fu lasciato con gli altri bambini in continuo contatto dormendo con essi nello stesso letto.

Nell'anamnesi remota della paziente si ha: a 7 anni urticaria, a 8 anni tifo durato 2 mesi, senza complicanze. A 10 anni catarro intestinale durato qualche mese, senza febbre con dolori e bruciori addominali dopo i pasti e deiezioni frequenti mucose senza sangue.

A 12 anni a Fiumicino contrasse febbri malariche, durate a intervalli distanziati un anno circa, mai più ripetutesi.

A 15 anni, con l'inizio delle mestruazioni cominciò a soffrire: *dolore epigastrico*, iniziantesi subito dopo l'ingestione dei primi bocconi di cibo, della durata di circa 1 ora, di intensità modica ed irradiantesi posteriormente al mezzo del dorso, senza *vomito*, nè *acidità*, nè *eruttazioni*. Tale dolore si presentava a intervalli brevi di 1-2 giorni fino a 1 settimana, e ogni volta ad ambedue i pasti della giornata; mai il mattino a digiuno, mai senso di peso epigastrico, mai bruciore.

Dopo un anno circa in cui le condizioni erano rimaste invariate, improvvisamente le sofferenze si fecero più intense. Le fu consigliata dieta lattea, dietro la quale si ebbe immediata scomparsa dei dolori.

Ma non appena la paziente fece un tentativo di ritorno alla dieta comune si ripresentarono i dolori, accompagnati da vomito mattutino, senza sapore, senza odore. Ricoverata all'Ospedale di S. Giovanni fu praticato un intervento chirurgico sullo stomaco del quale il risultato è il seguente:

L'esplorazione minuziosa dello stomaco non fa rilevare nulla di anormale; negativo riesce l'esame del duodeno, del digiuno, del colon accessibile. Anche il peritoneo è normale. Soltanto in corrispondenza della faccia posteriore dello stomaco, esistono lasse aderende che vengono facilmente rimosse. La parete

gastrica corrispondente non presenta deformità, ispessimenti od infiltrazioni di sorta. Giudicate le aderenze, per tale reperto gastrico negativo e per il loro carattere di lassità, come dovute ad un processo flogistico extragastrico, si richiude la parete addominale senza alcun intervento sullo stomaco. Decorso post-operatorio normale (De Fabi).

Ciò non ostante, 20 giorni dopo l'intervento, ricompariva il dolore, con la sua sede iniziale, ma questa volta con caratteri diversi: *insorgenza costante* 1 ora dopo i pasti, intensità assai maggiore e *diffusione* oltrechè al dorso, sui lati, alle due basi toraciche, per tutto l'addome e le reg. lombari; i dolori avevano durata assai breve, lasciando l'inferma abbattuta e indolenzita da per tutto.

Comparve anche notevole *acidità*, indipendente dai pasti, e *vomito* intermittente, a intervalli di qualche giorno, insorgente 2-4 ore dopo i pasti, contenente residui alimentari del pasto immediatamente precedente, senza sapore, nè colorito speciale.

L'urinazione era normale, mai febbre, mai ittero. Il giorno 23 settembre 1922 la p. entra in Clinica.

Esame obbiettivo. — Costituzione scheletrica regolare. Stato di nutrizione scarso, le masse muscolari sono poco sviluppate, ma toniche. La cute è rosso bruna. Le mucose sono bene irrorate, non edemi. Polso 84. Respiro 20. Temperatura normale.

Lingua umida, detersa, nulla al faringe e a carico del collo notasi lieve aumento di volume uniforme della tiroide.

Torace. — Allungato simmetrico si espande bene ed ugualmente. Margini polmonari inferiori a 4 dita dall'angolo scapolare. Apici alla prominente. Nulla all'ascoltazione posteriormente; anteriormente la pressione esercitata sullo sterno e sulla parte cartilaginea delle costole risveglia modico dolore.

Non si notano deformità o alterazioni dello scheletro. Nulla all'ascoltazione anche lungo le ascellari.

Cuore. — Punta palpabile al IV spazio subito all'interno dell'emiclaveare. Diametri normali. Toni netti senza rumori patologici. 2° tono polmonare rinforzato; polso ritmico uguale di pressione media.

Addome. — Volume normale, cicatrice ombellicale spianata, cicatrice epigastrica da pregressa laparotomia. Non liquido libero. La palpazione profonda risveglia dolore in corrispondenza delle regioni coliche e sul colon trasverso se esercitata col bordo della mano. Dolente la pressione digitale nettamente in un punto situato sulla linea mediana a 3 dita sopra l'ombellico.

Organi ipocondriaci nei limiti, la milza e aumentata di consistenza, liscia, indolente. Piccoli gangli duri spostabili indolenti in tutte le stazioni.

Esame del sistema nervoso: negativo.

Ricerche eseguite.

Esame urine: nulla di patologico all'esame chimico e microscopico.

Esame sangue: Emoglobina 90 %; Gl. rossi 5.100.000; Gl. bianchi 5.700.

Formula leucocitaria: Polinucleati neutrof. 54 %; basofili 0; eosinofili 0; linfociti 41 %; monociti 5 %.

Cutireazione: con tuber. vecchia di Koch al 20 % ripetuta più volte sempre negativa.

R. di Wassermann: *positiva completa.*

Esame del contenuto gastrico: a *digiuno* si estrae piccola quantità di liquido chiaro a reazione neutra. Tale reperto si ha pure 1 ora dopo.

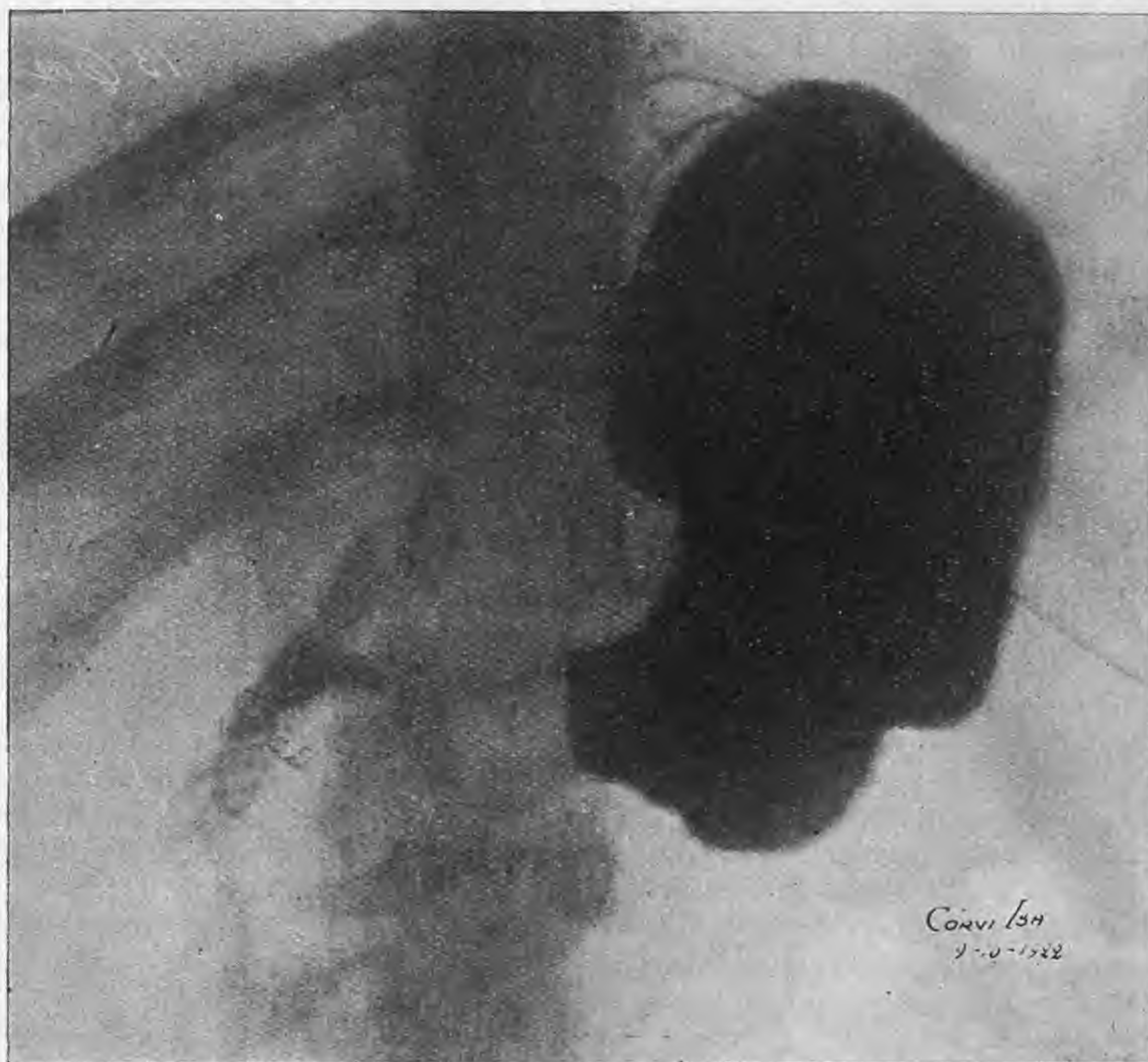
Dopo il pasto di prova: il liquido estratto presenta reazione acida debolissima. Non dosabile l'acido cloridrico libero. Acidità totale gr. 0.09 % in HCl. Acido lattico assente; sangue assente.

Esame delle feci: Presenza di muco, sangue e numerose forme vegetative di Amoeba Hystolitica.

Al suo ingresso in Clinica la malata presentava: dolore spontaneo ascessuale all'epigastrio, frequentemente la sera dopo il pasto ordinario, talora ac-

compagnato a nausea e non raramente a vomito. L'alvo era diarroico con scariche frequenti (6-7) in parte mucose.

Iniziata subito una cura di emetina non se ne trova alcun vantaggio. Venne praticato allora l'esame radiologico che dette il seguente risultato:

Stomaco a sifone sinistro, la regione dell'antro non appare però designata nettamente e la palpazione riesce dolente e viene a corrispondere alla parte superiore della cicatrice operatoria. Esiste uno spasmo prcantrale, persistente sulla grande curvatura. Peristalsi dapprima fiacca, poi a tratti vivace. Il pasto passa rapidamente attraverso il piloro che appare come un tratto lineare senza la caratteristica formazione dell'antro e della regione pilorica. Il tratto cor-

Rad. n. 1.

rispondente alla cicatrice operatoria è pochissimo spostabile e dolente. (Radiografia n. 1).

Una radiografia in serie mette in evidenza la non perfetta regolarità della regione piloro duodenale d'aspetto lineare.

Radioscopicamente si vede tutta l'ansa del duodeno: bulbo piccolo deforme, porzione discendente in permanenza iniettata pel rapido fluire del pasto che dopo circa 1/2 ora ha abbandonato quasi completamente lo stomaco.

Ma dopo 7 ore esistono residui. Colon trasverso ptosico dolente. Angolo destro dolente irregolarmente ripieno. Dopo 24 ore colon vuoto tranne in corrispondenza dei due angoli, il bario è accumulato nel retto. I segni radiologici sono quelli di una lesione piloro duodenale.

Tale reperto unitamente alla positività della R. W. fece allora sorgere il pensiero che si trattasse di sifilide gastrica. Ripetutamente eseguita, la R. W fu sempre costantemente positiva e poichè nell'anamnesi famigliare vi era il dato importante che entrambi i genitori della paziente erano luetici accer-

tati, si poteva logicamente ammettere l'infezione specifica ereditaria quale causa della lesione gastrica.

Il giorno 7 novembre venne allora iniziata una cura specifica antiluetica con iniezioni endovenose di Neosalvarsan. Dopo la seconda iniezione fu subito avvertita dall'inferma una netta graduale diminuzione dei dolori epigastrici e del senso delle nausee. Tale leggero miglioramento si accompagnò an-

Rad. n. 2.

che alla scomparsa del vomito, non più notato dal 14 novembre e per nulla modificato dai mutamenti di dieta.

Il 24 novembre veniva fatto un nuovo esame radiologico che dava:

Somministrato un pasto di bario si scorge che il riempimento gastrico avviene regolarmente, ma come nell'esame precedente non si vede formarsi la

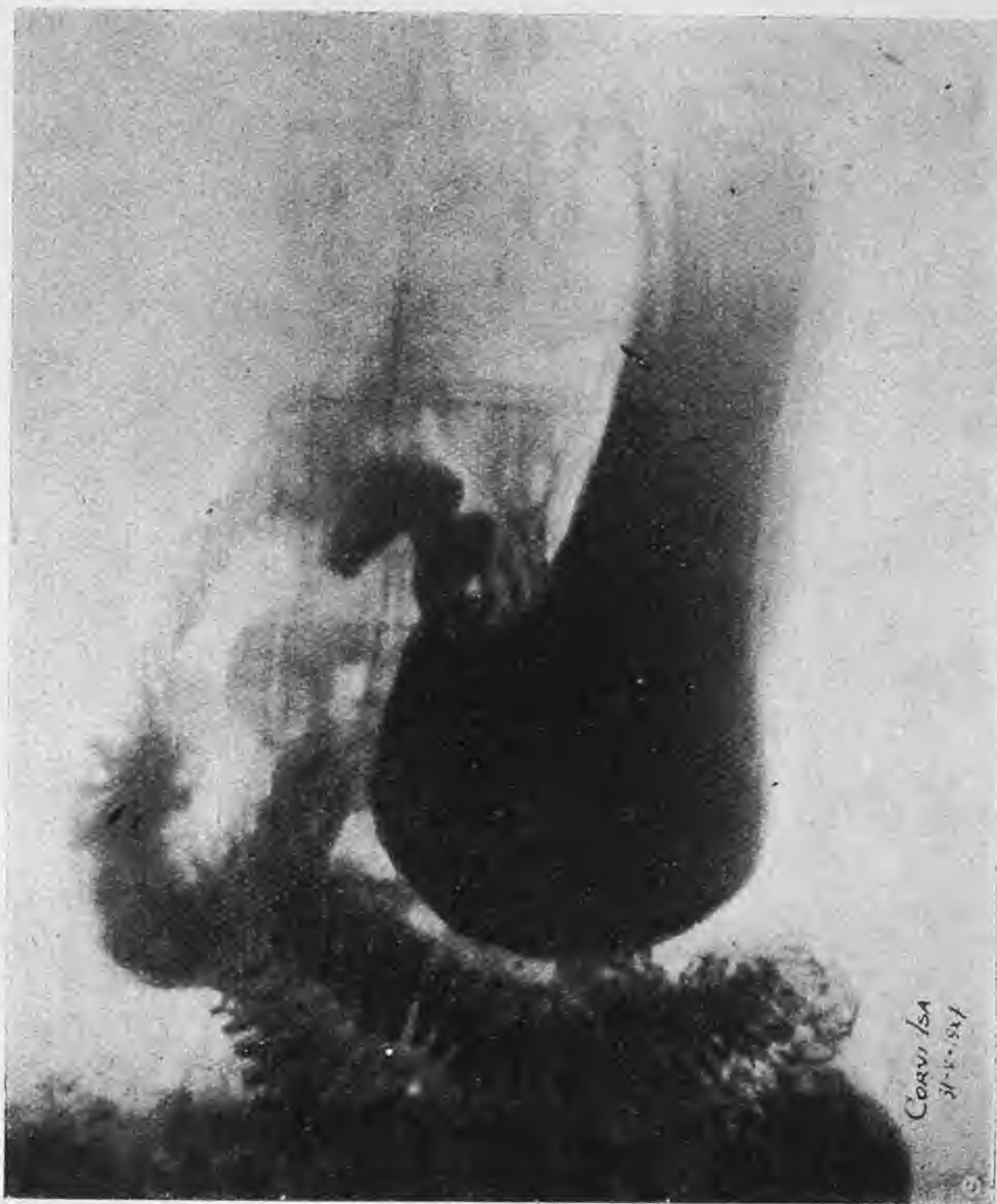
Rad. n. 3.

reg. antrale e pilorica; esiste come nell'esame precedente uno spasmo preantrale, quindi si disegna la regione pilorica duodenale deformata e dello stesso aspetto della volta precedente.

Si fissa l'immagine radiograficamente e si ripete la radiografia in serie; in ogni radiografia persiste la deformazione della reg. tra antro e duodeno. Si riscontra a differenza della volta precedente un miglioramento rispetto al vuotamento che è completo senza residuo dopo 6 ore.

Frattanto la malata andava sempre migliorando: le condizioni generali si facevano sempre più buone (era aumentata di 3 Kg.), il vomito era assolutamente scomparso, persistevano soli leggeri dolori vaganti al dorso.

Fatto un nuovo sondaggio gastrico a digiuno si notava: succo gastrico ricco di pigmenti biliari, scarso muco. Reazione neutra, acido lattico assente, sangue assente.

Terminata la serie di iniezioni la malata veniva dimessa dalla Clinica il 12 dicembre 1922, dopo aver fatto di nuovo l'esame delle feci che fu negativo per l'Amoeba Hystolytica. Fu ordinato alla malata di continuare però a fre-

Rad. n. 4.

quentare la Clinica per poter controllare radiologicamente gli effetti della cura.

Il 20 dicembre 1922 l'esame radioscopico dava:

Colla somministrazione della papaverina (4 ctg. per os) non si osserva modificazione del tratto deformato, ma si assiste ad un vuotamento rapidissimo dei 4/5 del pasto in meno di un quarto d'ora; in 2° tempo però il vuotamento si arresta e i residui persistono assumendo nell'insieme la figura di piccolo sifone troncato nella parte caudale. Il tratto deformato è quasi evidente.

La malata intanto continuava a fare cure mercuriali, senza risentirne alcun disturbo, mentre essa stessa notava il miglioramento delle sue condizioni e la possibilità di vitti indifferenti.

Il 10 gennaio 1923 la malata però ritornava in Clinica affermando che, in

seguito ad un pasto molto copioso fatto pochi giorni prima, aveva cominciato ad avvertire nuovamente dolori in corrispondenza dell'epigastrio.

Il reperto radioscopico era analogo agli esami precedenti, solo lo spazio mesogastrico era persistente per breve tempo e la regione antrale tendeva a formarsi tanto che il tratto che negli esami precedenti sostituiva la regione pilorica appariva ora più breve e più largo.

La radioscopia in serie confermava la maggiore ampiezza fra piloro e duodeno. (Radiografia n. 2).

Esami radioscopici successivi eseguiti durante gli anni 1924-25-26 hanno dimostrato un continuo miglioramento e un aumento dell'ampiezza del tratto piloro-duodenale con vuotamento sempre più vicino alla norma. (Rad. n. 3).

La paziente ha continuato a fare cure antiluetiche, persistendo positiva la Reazione di Wassermann. Al contrario le sofferenze gastriche sono completamente scomparse.

La radiografia, eseguita il 31 maggio 1927, cioè a distanza di 5 anni, dimostra la pressochè totale ricostruzione del tratto duodeno pilorico: bulbo bene evidente; solo il vuotamento del piloro nel duodeno è eccentrico e il piloro è ancora leggermente deformato. Il vuotamento è all'incirca normale. (Radiografia n. 4).

Osservazione II.

Ulcera sifilitica sottocardiaca.

L. Luigi, anni 28, ing. Nulla d'importante si rileva nell'anamnesi famigliare.

Nato a termine, non ha sofferto i comuni esantemi dell'infanzia ed è stato sempre bene fino al 1912, epoca in cui ebbe una lesione polmonare decorsa in modo acuto che guarì in seguito a cure iodiche nel periodo di 6 mesi.

Nel 1913 contrasse ulceri che vennero diagnosticate come veneree contagiose, ebbe adenite.

Prestò servizio militare dal principio alla fine della guerra in reparto di artiglieria. Mentre era sotto le armi, nel 1917, ammalò di dissenteria che guarì in due mesi con cura che il paziente non sa precisare.

Nel 1918 riportò ferite multiple alle estremità inferiori e superiori per scheggie di granata. Fu degente per circa 4 mesi in un ospedale da dove ne uscì con sei mesi di convalescenza.

Nel giugno del 1920 l'ammalato cominciò ad avvertire nella regione epigastrica lievi *dolori* che si accentuavano a circa 1 ora di distanza dal pasto. Tali dolori non si irradiavano ai visceri vicini, ma erano più o meno intensi a seconda della qualità del cibo e, a dire del paziente, si calmavano quando egli assumeva la posizione bocconi.

Negli ultimi tempi comparve una febbre nelle ore pomeridiane che arrivava al massimo a 37.8° e scompariva durante la notte senza essere accompagnata da sudori.

Mai vomito, mai melena.

Le condizioni del paziente andavano sempre più peggiorando, la debolezza, la cefalea erano intense. Il malato decise di ricoverarsi in Ospedale ed il 30 dicembre 1920 entra in Clinica.

Esame obbiettivo. — Scheletro regolare, nutrizione scaduta, masse muscolari poco sviluppate. Polso 80, respiro 20, temp. normale. Lingua umida, appena patinosa. Faringe arrossata, nulla a carico del collo.

Torace. — Forma regolare un po' appiattito in senso antero-posteriore, fosse sopra-spinose e sopraclavicolari spianate. Margini polmonari a 4 dita dall'angolo scapolare, apici alla stessa altezza. Nulla alla percussione e all'ascoltazione.

Cuore. — Nei limiti, toni netti, non rumori accessori, non ottusità retrosternale. Polso regolare ritmico, un po' molle.

Addome. — Appiattito, trattabile, indolente tranne all'epigastrio, dove si provoca dolore spingendo il dito in alto e a sinistra. Fegato e milza nei limiti.

Micropoliadenia inguino-crurale e all'ascella di destra.

Non epitrocleare. Genitali esterni sani.

Ricerche eseguite.

Esame urine: negativo.

Esame del sangue: Emoglobina 85 %; Glob. rossi 5.200.000; Glob. bianchi 6.000.

Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili 45 %; basofili 0; eosinofili 1 %; linfociti 47 %; monociti 7 %.

Esame succo gastrico dopo il pasto di prova: reazione acida; HCl libero, traccie non dosabili; acidità totale 0,12 %; acido lattico assente; sangue assente.

Cutireazione con tuberc. vecchia di Koch al 20 % positiva.

Reazione Wassermann: *positiva completa.*

Esame radioscopico: Facendo ingerire un pasto di bario denso, il bolo percorre normalmente l'esofago, ma in corrispondenza della regione cardiaca e sottocardiaca il bolo si ferma e si può osservare per parecchi minuti.

Si conclude per un'ulcera gastrica sottocardiaca.

Il 15 gennaio 1921 s'inizia la cura antiluetica con una prima iniezione endovenosa di Neosalvarsan di ctg. 30. Nei giorni d'intervallo si praticano iniezioni giornaliere d' 5 ctg. di salicilato di mercurio.

I disturbi più salienti del paziente erano rappresentati da dolori al basso ventre e al falso stimolo della defecazione, ma sopratutto da difficoltà nella deglutizione dei cibi semiliquidi mentre per i solidi era impossibile il passaggio.

Dopo la 3ª iniezione di Neosalvarsan il paziente già riferiva che il pasto della mattina (latte e biscotti) non incontrava più alcuna difficoltà al passaggio. La palpazione dell'addome non risvegliava dolore in nessuna parte, ad eccezione di un punto ben localizzato a 4 dita dalla punta dello xifoide e leggermente spostato a sinistra dalla linea mediana.

L'esame radioscopico dello stomaco fatto il 25 febbraio 1921 (al termine cioè della 1ª serie d'iniezione) dava: arresto transitorio al livello del cardias, con lieve ectasia sovrastante. Nella posizione orizzontale si nota che la regione sottocardiaca è sporgente, frastagliata, rigida, non si deforma cioè aumentando la pressione gastrica con la palpazione manuale.

Frattanto le condizioni generali del malato erano andate sempre più migliorando, ed il p. il 1° marzo 1921 usciva dalla Clinica in ottime condizioni inquantochè era permesso il passaggio di qualsiasi cibo, i dolori erano pressochè scomparsi, mentre il suo peso era aumentato di qualche Kg.

Osservazione III.

Sindrome di tumor pilorico.

S. Salvatore, anni 47. Nel gentilizio si rileva che il padre morì di carcinoma epatico, la madre di emorragia cerebrale.

Nulla nell'infanzia e nell'adolescenza ricorda di aver avuto il paziente.

A 20 anni si ammogliò con donna robusta e sana, dalla quale ebbe 8 figli tutti sani.

A 35 anni improvvisamente una sera, dopo una festa da ballo, avvertì impossibilità alla minzione e modico dolore alla regione soprapubica. Con applicazioni calde locali, riuscì ad emettere scarse quantità di urina che era di aspetto normale. Fece in seguito cure di acque minerali e dopo un passaggio

di acqua di Fiuggi emise un calcolo, scomparendo definitivamente i disturbi urinari.

A 39 anni fu chiamato alle armi e dopo un servizio di 14 mesi fu fatto prigioniero. Durante la prigionia stette sempre bene, se si eccettuano qualche lieve rialzo termico e alcuni disturbi gastrici, attribuiti dal p. sopratutto ad alimentazione incongrua.

All'ottavo mese di prigionia insorsero dolori alle reg. lombari che cessarono in seguito ad applicazioni di cerotti. Da quell'epoca il malato non sa precisare altro. Ebbe spesso dolori alle varie articolazioni, mai febbre, mai cefalea.

Ad epoche imprecisabili però, il p. dice che cominciò ad avvertire dolori di stomaco, insorgenti subito dopo il pasto che cessavano in breve con ingestione di sostanze amare (fernet). I dolori erano localizzati in corrispondenza dell'epigastrio, senza mai presentare irradiazione alcuna. Coesisteva continuo senso di acidità e frequenti eruttazioni acide.

Man mano i dolori gastrici si andarono sempre più accentuando, comparendo indifferentemente sia dopo i pasti che prima di essi. Si accompagnavano sempre a conati di vomito, con rigurgito di liquido acquoso, filante, acido mai misto a bile. Le feci erano normali per consistenza, colore, frequenza delle scariche. Mai ematemesi, mai melena.

Il paziente non sa precisare l'influenza che i vari cibi (brodo, carne, ecc.) avevano sui dolori gastrici, che, d'altra parte, non ebbero mai carattere prevalentemente notturno.

Nega lues e malattie veneree. Solo dice che a 18 anni, dopo aver bevuto ad una pubblica fontana, ove egli crede di aver contratto la malattia, ebbe un'affezione delle labbra superiori e inferiori della quale non sa però precisare i caratteri ma che gli fu diagnosticata per Herpes. Fu cauterizzato con nitrato di Ag. e scomparve entro una settimana.

In questa epoca non ricorda se le glandole sottomascellari e cervicali si tumefacessero. Nega qualunque disturbo subiettivo (cefalea, dolori) e obbiettivo (macchie cutanee, ecc.). Non ha fatto mai cure specifiche. L'ammalato entra in Clinica il 24 settembre 1922.

Esame obbiettivo. — Individuo di costituzione scheletrica regolare. Stato di nutrizione alquanto scaduto. Pannicolo adiposo scarso. Muscoli ipotrofici ed ipotonici. Decubito indifferente. Polso, respiro, temperatura normali.

Lingua umida, legg. patinosa. Faringe lievemente arrossato. Nulla a carico del collo.

Torace. — Allungato appiattito nel senso antero-posteriore poco sporgente, angolo epigastrico acuto.

Fosse sopraspinose evidenti, evidenti le sopra e le sottoclavicolari. Margini polmonari superiori alla stessa altezza alla promimente, margini inferiori a 5 dita dall'angolo scapolare ad uguale altezza d'ambo i lati. Non rilevabili differenze di suono alla percussione comparata sia anteriormente che posteriormente.

All'ascoltazione murmure vescicolare normale dappertutto se si eccettui una zona molto ristretta in corrispondenza dello spazio scapolo vertebrale di sinistra dove il murmure è aspro e accompagnato a qualche rantolo inspiratorio. Anteriormente nella fossa sopraclavicolare di sinistra detti fatti sono rilevabili in modo più marcato.

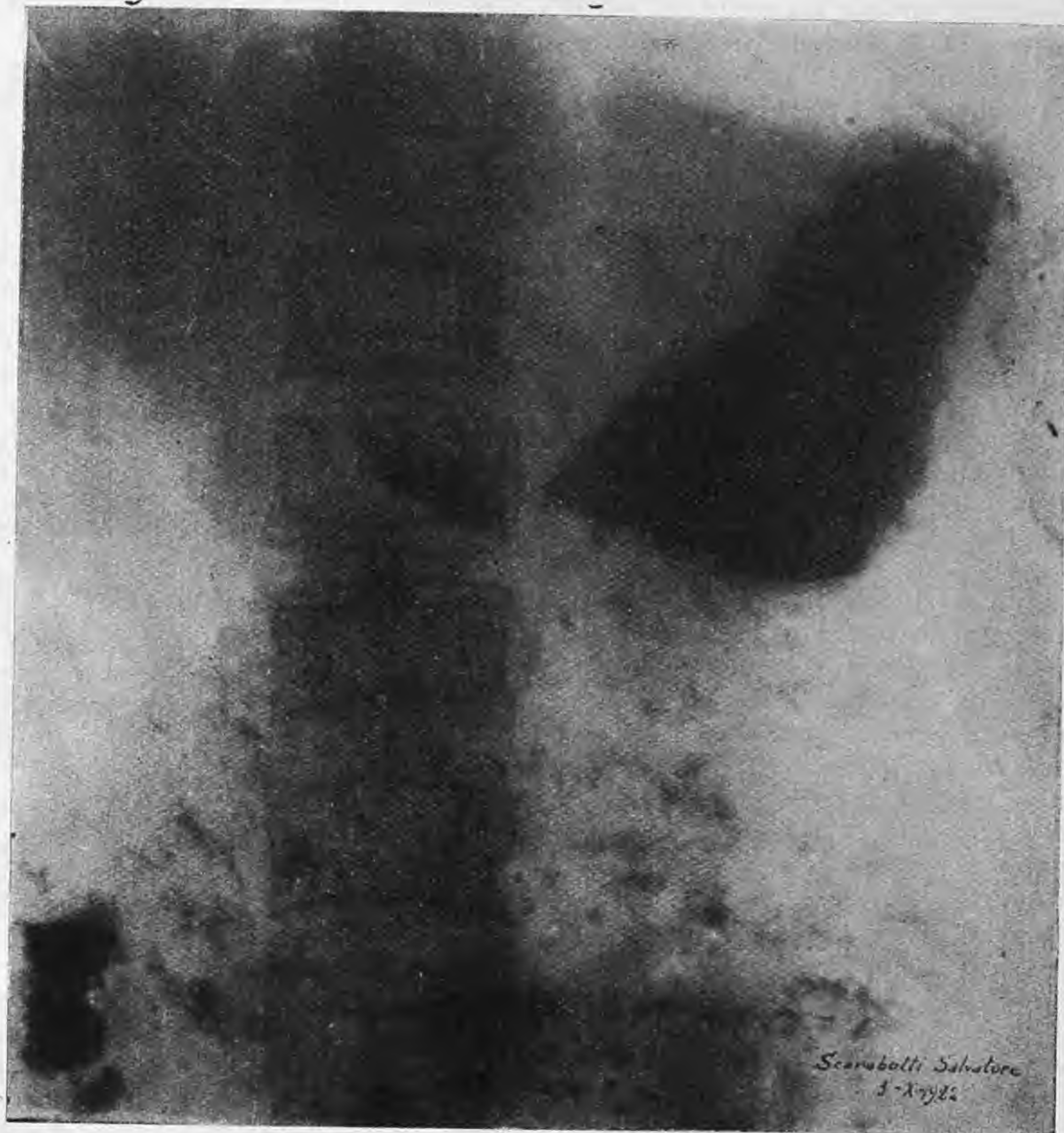
Cuore. — La regione cardiaca non appare deformata. Non è visibile l'impulso della punta. Alla palpazione nel decubito supino la punta non si palpa e così pure nel decubito laterale sinistro. Alla percussione i limiti sono normali, all'ascoltazione I tono alla punta impuro e preceduto da un brevissimo rumore presistolico. II tono polmonare non accentuato. Nulla sugli altri focolai di ascoltazione. Polso di frequenza media, ritmico, uguale. Non ottusità retrosternale.

Addome. — Volume normale simmetrico, cicatrice regolare, non si apprezza reticolo. Alla palpazione è trattabile; indolente *in toto,* non si apprezzano punti delicati particolari. Alla percussione suono timpanico dappertutto. Non si riesce a delimitare il margine superiore della milza per il timpanismo, nè si

palpa in basso. Fegato arriva in alto al margine superiore della VI costa, margine inferiore a 2 dita dall'arco.

Nella reg. inguinale ed epitrocleare destra piccoli gangli spostabili, duri, indolenti.

Non sottomentonieri, sottomascellari, laterocervicali.

Negativo l'esame dell'occhio e del sistema nervoso generale.

Rad. n. 5.

Ricerche eseguite.

Esame delle urine: negativo;

Esame del sangue: Emoglobina 97 %; Glob. rossi 4.640.000; Glob. bianchi 3200.

Formula leucocitaria: Polinuc. neutrof. 59 %; basofili 1 %; eosinofili 7 %; linfociti 35 %; monociti 4 %.

Reazione di Wassermann: *positiva completa.*

Esame del contenuto gastrico: *a digiuno*: liquido vischioso chiaro; reazione alcalina; acido lattico assente; sangue assente: *Dopo la colazione di prova*: reazione alcalina; HCl libero assente. Acidità totale 0.50 %; acido lattico assente; sangue assente.

All'ingresso in Clinica il malato si lagnava dei disturbi gastrici riferiti nella storia.

Obbiettivamente era in condizioni di nutrizione scadute e null'altro si ri-

levava all'infuori di un dolore epigastrico provocabile con la palpazione profonda. L'infermo è messo a dieta lattea. Il giorno 3 ottobre veniva fatto un primo esame radiografico che dava: *Subito dopo l'ingestione del pasto opaco, lo stomaco prende la figura a sifone tipicamente mozzato in corrispondenza dell'antro il quale sotto la pressione appare come sfrangiato.* Più in là cominciano ad insorgere onde peristaltiche lobanti in ambedue le curvature e comincia a disegnarsi la regione pilorica non a forma regolare, ma livellata attraverso la quale il pasto passa in modo continuo come se il piloro fosse incontinente. Ma dopo poche onde peristaltiche lo stomaco si atteggia ad una forma di riposo navicolare, con la regione pilorica livellata. Dopo 6 ore residuo di un terzo del pasto. (Vedi reperto radiog. n. 5).

Somministrato allora nuovamente un pasto opaco lo stomaco prende la forma dapprima di sifone atonico, quandi ben presto assume una forma navicolare senza mozzatura ma con la reg. pilorica livellata. Nel complesso mentre al primo esame si ha l'aspetto di una immagine lacunare, più tardi lo stomaco prende l'aspetto navicolare e la mozzatura non si conserva.

Esistono segni di stasi dopo 7-8 ore.

S'inizia una cura antiluetica con iniezioni quotidiane di biioduro di Hg.

Il 7 ottobre viene ripetuto l'esame radiografico. L'ingestione del pasto opaco sotto lo schermo mostra riempimento dello stomaco regolare. Come nell'esame precedente la regione dell'antro appare mozzata.

Dopo alcuni istanti e con una compressione manuale la regione dell'antro si disegna, ma è nettamente sfrangiata.

Più tardi però essa si disegna spontaneamente, mentre lo stomaco che ha assunto allora una forma navicolare, situata al disotto delle creste si mostra sempre irregolare verso la regione pilorica.

Esiste a tratti peristalsi lobante. Il vuotamento è dapprima proporzionato alla peristalsi, quandi rallentato per la sospensione dell'attività peristaltica stessa, la reg. pilorica appare livellata e tale si mantiene nei tentativi di compressione manuale. Il vuotamento non avviene come nell'immagine lacunare attraverso un netto zaffo eccentrico o centrale, bensì attraverso un tratto ampio ma irregolare dell'antro. Nessun punto speciale dolente, lo stomaco è scarsamente spostabile *in toto*.

Nessuna modificazione dopo l'ingestione di acido cloridrico 1/000.

Dopo 7 ore lo stomaco è quasi completamente vuoto. Il bario è accumulato nel colon.

La radiografia eseguita subito e un'ora dopo il pasto fa constatare l'esistenza di una mozzatura e di una sfrangiatura dell'antro.

Il 14 ottobre 1922 continuando sempre le iniezioni di biioduro, si intraprende una cura neosalvarsanica cominciando da 0.30.

Intanto il vomito e i dolori all'epigastrio si facevano intermittenti, mentre persisteva ancora un senso di bruciore all'epigastrio.

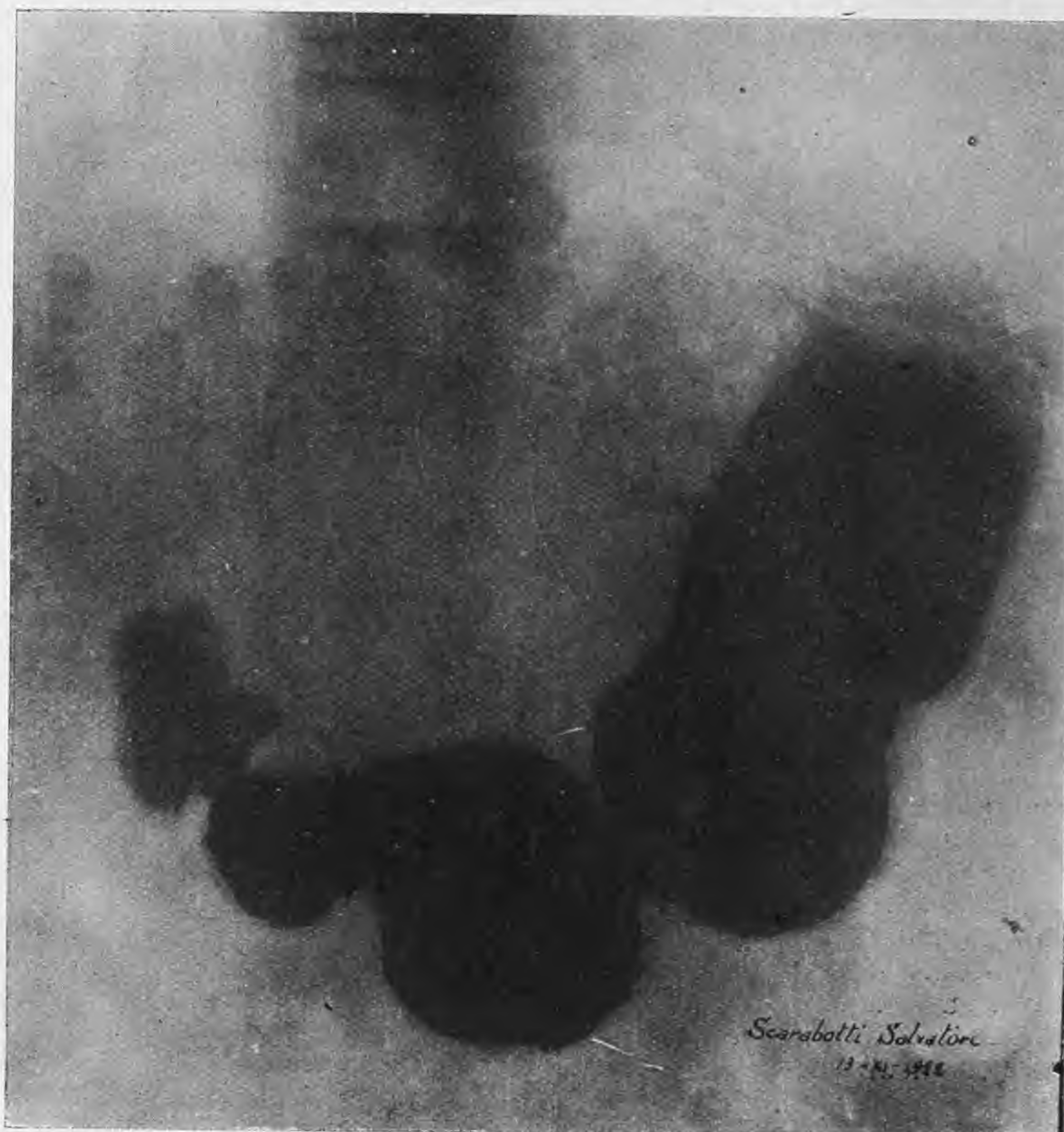
Un vero e proprio miglioramento nello stato generale dell'infermo e delle condizioni gastriche si comincia a notare dopo la 2ª iniezione endovenosa; anche i bruciori ed i vomiti cessavano quasi contemporaneamente e nei primi del novembre il paziente pur alimentandosi con cibi solidi non si lagnava di nulla.

Una radioscopia fatta il 13 novembre 1922 dava:

Somministrato un pasto si scorge il bario scendere regolarmente lungo la piccola curvatura e riempire gradatamente e regolarmente la regione preantrale e antrale senza l'interruzione già notata nella volta precedente. Si disegna allora a riempimento completo tutto lo stomaco a sifone situato con la parte più bassa della grande curvatura sotto le creste, però la regione antrale e pilorica appaiono di forma allungata senza quella curva della regione antrale e pilorica che è caratteristica dello stomaco a sifone. Subito dopo l'ingestione del pasto compaiono onde peristaltiche nelle due curvature vivacissime lobanti, ma solo ad intervalli. Sotto la spinta peristaltica si forma la regione pilorica che appare di forma varia secondo i momenti dell'osservazione: a tratti la regione pilorica è a palla rotondeggiante con onde peristaltiche parallelamente decorrenti sui due lati, a tratti e specialmente sotto la pressione la regione pilorica si riempie sui due lati quasi a zaffo mentre nel mezzo il

riempimento è incompleto onde nell'insieme la regione pilorica appare della figura di coda di scorpione con due uncini non nettissimi corrispondenti alle due curvature.

Radiograficamente lo stomaco appare regolare a sifone, tutta la regione dell'antro e pilorica appare regolarmente iniettata senza quella caratteristica mozzatura notata la volta precedente. (Vedi radiografia n. 6).

Nessun fatto nuovo frattanto disturbava il sempre crescente miglioramento, talchè il malato dopo aver fatto durante la sua degenza complessivamente 25 iniezioni di biioduro di Hg ed una serie di Neosalvarsan fino a 0.90 usciva dalla Clinica il 3 dicembre 1922.

Rad. n. 6.

Il suo peso era aumentato di 3 Kg. e l'esame radiografico dava:

Somministrato un pasto si scorge che il riempimento avviene in modo regolare e si disegna netta la regione dell'antro; compaiono subito onde peristaltiche vivaci che s'iniziano in alto e sulle due curvature. Il vuotamento s'inizia intanto regolare. La regione pilorica a differenza degli esami precedenti si disegna regolarmente, solo la regione dell'antro appare a tratti (per alterazioni evidentemente del tono) livellata. Nessun punto è dolente nell'aia gastrica. Lo stomaco è discretamente spostabile. Si pratica un esame radiografico che mette in evidenza la vivacità della peristalsi; la regolare formazione dell'antro e del piloro e la livellatura della regione antrale. Dopo 7 ore lo stomaco è completamente vuoto ed il bario è nel colon.

OSSERVAZIONE IV.

Sindrome di tumor della piccola curvatura.

S. Rosario, anni 44. Padre morto per malattia imprecisabile, madre di febbre puerperale. Ammogliato, la moglie sta bene, non ha prole. Non ricorda di essere stato mai ammalato, sino all'età di 21 anni, quando soffrì per 20 giorni circa di febbri infettive non meglio specificate. Stette ancora bene fino a 32 anni, quando ebbe polmonite durata un mese circa in forma grave senza residui.

È stato sempre forte fumatore, ha sofferto di catarro bronchiale cronico e 2 anni fa, in un colpo di tosse, emise una sola volta una discreta quantità di sangue dalla bocca che cessò con iniezioni di ergotina e ghiaccio, e per cui gli fu vietato il fumo ed assoluto riposo. Da 2 anni l'ammalato afferma che conduce vita faticosa e disordinata, specialmente nelle ore dei pasti, mancando assolutamente di un po' di riposo nella digestione: dalla stessa epoca si sente debole, ha continua cefalea, qualche volta la sera, ma non ha vertigini, nè ronzio agli orecchi.

Da qualche tempo, prima dell'insorgenza del dolore che lo tormenta attualmente, avvertiva senso di peso allo stomaco dopo i pasti e intorpidimento delle facoltà mentali per cui prendeva pillole ed altri rimedi per sgombrare lo stomaco; non acidità, non eruttazioni.

Due mesi or sono cominciò a sentire gradualmente un dolore non molto intenso in corrispondenza della regione epigastrica, che si diffondeva posteriormente assumendo una notevole intensità; tale dolore era continuo, pur lasciandolo tranquillo la notte, si calmava il mattino dopo l'ingestione di un bicchiere di latte con magnesia usta. Transitoriamente si calmava pure col cibo per risorgere una o due ore dopo i pasti con carattere di peso doloroso, aveva acidità leggera quasi di continuo ed eruttazioni.

Nei primi giorni della malattia ebbe una sola volta conati di vomito con emissione di poca sostanza giallastra, come rosso di uovo, poi non ha più avuto vomito.

Non ematemesi, non melena. Da due mesi non ha più potuto continuare il suo lavoro, ma non è rimasto in letto; ha continuato dieta pressochè normale solo senza salse e vino. Il dolore non variava con la diversa qualità dei cibi ingeriti, l'appetito era conservato, anzi buono. La digestione era normale. Per questi disturbi il malato entra in Clinica.

Esame obbiettivo. — Costituzione scheletrica regolare. Pannicolo adiposo scarso. Muscoli ipotonici ed ipotrofici. Polso, temperatura e respiro normali.

Torace. — Simmetrico; margini polmonari superiori a livello della prominente, margini inferiori a 4 dita dall'angolo scapolare. Nulla alla percussione ed all'ascoltazione.

Cuore. — Itto della punta visibile e palpabile al 5° spazio nell'emiclaveare, limiti nei confini normali. Nulla all'ascoltazione. Polso frequente, ritmico, uguale.

Addome. — Normale come forma, cicatrice ombellicale regolare. Alla palpazione si rileva dolore vivo all'epigastrio. Milza e fegato nei limiti. Non presenza di gangli nelle varie stazioni.

Negativo l'esame del sistema nervoso generale.

Ricerche eseguite.

Esame delle urine: negativo.

Esame del sangue: Emoglobina 90 %; Glob. rossi 5.100.000; Glob. bianchi 5.700.

Formula leucocitaria: Polinucleati neut. 54 %; eosin. 0; bas. 0; linf. 41 %; monoc. 5 %.

Reazione di Wassermann: *positiva completa.*

Esame del succo gastrico: *dopo il pasto di prova*: HCl 41 %; acid. tot. 60 %; ac. lat.: assente; sangue: assente.

Esame radioscopico: Stomaco con piloro destroposto, peristalsi violentissima viva nella piccola curvatura, nella regione preantrale per un tratto di circa 4-5 cm. il limite è sfumato e non si nota affatto peristalsi. Esiste in quel tratto vivo dolore alla palpazione. L'antro si forma abbastanza bene. Il vuotamento è accelerato e avviene entro le 6 ore dall'ingestione del pasto opaco.

Si fa diagnosi di infiltrazione neoplastica della piccola curvatura, sebbene le condizioni del paziente e l'età parlassero contro.

Si pone il paziente a dieta lattea, nel mentre si andavano completando le ricerche di laboratorio.

L'ipotesi che anche in questo caso si trattasse di lue gastrica era molto ardua, data anche la ripetuta affermazione del paziente che mai aveva avuto alcuna manifestazione di lue.

Il risultato però della Wassermann che fu positivo completo, indusse senz'altro ad iniziare un trattamento specifico a base di Neosalvarsan e calomelano.

Iniziata la 1ª serie il 4-5-921, alla 3ª iniezione endovenosa come primo effetto si ebbe che il dolore, già molto diminuito d'intensità, scomparve, residuando un senso di peso che però era tollerato relativamente bene dal paziente.

Terminata la serie ripetendo l'iniezione di 0.90, fu messo il malato a dieta normale senza che egli ne riportasse alcun disturbo.

Dopo tre mesi d'intervallo, fu iniziata una seconda serie e dopo altrettanto tempo una terza serie, questa alternata con iniezioni di biioduro di Hg.

Il paziente uscì dalla Clinica non accusando più alcun dolore, le sue condizioni erano ottime, potendo anche assoggettarsi a qualunque vitto senza risentirne il minimo disturbo.

CONCLUSIONI.

Dinanzi ad un malato, con una sindrome gastrica organica, quali elementi possono far pensare alla natura sifilitica?

Anzitutto dobbiamo distinguere i sintomi in *locali* e sintomi *d'ordine generico*.

I sintomi locali, come risulta dalla sintesi che noi abbiamo ricavato dalle osservazioni cliniche più sicure, riportano le sindromi gastriche da sifilide alle note sindromi da lesione organica dello stomaco: *ulcerosa*, *cicatriziale*, *neoplastica*.

La sifilide anche in questo campo riesce a simulare le sindromi più note, come quando colpisce il sistema nervoso può simulare il tumore, la mielite, ecc.

In alcuni malati infatti, dolori, disturbi dispeptici, emorragie, perfino la perforazione determina la lesione sifilitica dello stomaco, in altri la sindrome stenotica benigna del piloro, in altri infine lo stato generale, i disturbi gastrici (dalla disappetenza al vomito, alla piccola ematemesi e melena) come nel cancro dello stomaco.

Riguardando nelle linee generali le sindromi stesse o ci si dovrebbe associare al Fournier (è vana impresa cercare sintomi specifici della sifilide gastrica) o al Leven (in ogni caso di ulcera, di stenosi, di tumore gastrico, si deve pensare prima alla sifilide).

Ora prima di cadere in queste idee estreme di scoraggiamento diagnostico o di facile generalizzazione noi crediamo di dover rilevare alcuni punti importanti, pur riconoscendo che in alcuni malati di sifilide gastrica, questi possono mancare frustando ogni tentativo di distinzione diagnostica.

Il dolore.

Esso è *prevalentemente serale*, è epigastrico (xifoideo) si irradia al dorso (dolore xiforachideo di Fournier).

Fournier non ammette il rapporto del dolore con l'ingestione del cibo, e secondo noi, quando questo rapporto veramente manchi può essere buon segno diagnostico, perchè è noto quanto per esperienza sia legato il dolore al fenomeno ingestione del cibo e digestione nelle sindromi organiche non luetiche.

Il vomito non ha nulla di caratteristico, sia per la frequenza che per la qualità. L'unico carattere che può assumere e che come abbiamo detto si deve allora tenere in conto, è quello di non cedere facilmente ai mezzi ordinari.

L'emorragia.

È descritta dagli autori come frequente nelle lesioni gastriche sifilitiche e con carattere di piccola emorragia, ma insistente e ripetuta.

Non che tale fatto sia raro anche in ulcere di altra natura e nell'ulcera semplice, ma il fatto è più caratteristico delle luetiche e potrà mettere sull'avviso per la ricerca dei sintomi generali.

Non aiuta la diagnosi sul malato il criterio delle varietà della *perforazione*: questa è complicanza anche rara nell'ulcera gastrica, se si pensa alla frequenza della malattia.

Lo stato generale.

Nelle sindromi neoplastiformi della sifilide gastrica è in generale buono, a differenza di quanto avviene nei tumori gastrici, e ciò anche quando il tumore infiammatorio luetico è avanzato, giunto cioè in quel periodo che si suole accompagnare nei neoplasmi dello stomaco, una cachessia piuttosto intensa.

Tale segno però non aiuta nella diagnosi, se questa è precoce: oggi la radiologia è capace di scoprire i neoplasmi gastrici, quando ancora lo stato generale è buono.

Da quanto abbiamo esposto dunque si può vedere che se l'analisi clinica non è riuscita a dare segni caratteristici delle sindromi *ulcerose e cancerose*, può analizzando qualche sintomo ricavarne *ragioni di sospetto*.

Il sospetto sarà poi tanto più giustificato se i vari sintomi caratteristici si associano in uno stesso malato; così dolori notturni, facili emorragie, sindrome cancerosa con dolori notturni e stato generale ottimo, ecc.

Il sospetto clinico per la lesione richiama a proposito della sifilide tutti i mezzi d'indagine quali in ogni malato noi siamo abituati a ricercare per il rilievo di natura, ed infatti i dati anamnestici, l'esame generale spesso aggiungono dati importanti per costruire l'edifizio della diagnosi completa.

Purtroppo le lesioni luetiche dello stomaco, come del resto di molti altri organi, trovano facile sviluppo in soggetti mai curati perchè la malattia è ignorata e latente ed allora tanto l'anamnesi, quanto l'esame scrupoloso generale restano muti all'interrogazione minuta del medico.

Ma il laboratorio può fornire un mezzo poderoso per scoprire l'infezione luetica esistente e latente.

La reazione di Wassermann è l'unica forse che anche in questo campo può apportare valido aiuto per dare esatta nozione del terreno nel quale la lesione si è impiantata.

Senonchè noi possiamo trovarci di fronte a due possibilità:

1° sindromi ulcerose, stenotiche, cancerose in soggetto con storia luetica, o altre manifestazioni luetiche e Wassermann positiva;

2° sindromi ulcerose, stenotiche, cancerose con particolarità cliniche da far pensare alla lesione luetica e con dimostrazione della lues costituzionale.

Evidentemente nel 1° caso il trovare una Wassermann positiva o storia di lues in un soggetto con sindrome di ulcera o di cancro dello stomaco non può dare conclusione diagnostica.

Un sifilitico può avere un'ulcera comune, un cancro, ecc.

Nel 2° caso invece la diagnosi e per i caratteri clinici delle sindromi e per il terreno può essere molto verosimilmente quella di lues gastrica.

Tra queste l'unica che acquista certezza è lo stomaco cirrotico che si presenta in luetici accertati.

Nel 1° caso noi non siamo autorizzati a curare.

Nel 2° caso la verosimiglianza può divenire certezza se la cura dà risultato positivo.

Nel 3° caso il criterio curativo perde valore.

Certamente meno decisivi, ma tuttavia da tenersi in considerazione, sono poi i dati che il laboratorio può fornirci sul chimismo gastrico nelle lesioni luetiche dello stomaco.

Nei casi di ulcera luetica l'anacloridria sembra essere un fatto costante e nei nostri due casi (I e II osserv.) noi potemmo avere una conferma di tale reperto.

Così pure l'assenza completa dell'acido lattico e di sangue, da noi notata nei due casi di sindrome tumorale (III e IV), non costituiscono certamente il reperto abituale dei comuni carcinomi gastrici.

Circa i dati radiologici abbiamo già detto in precedenza: nulla di positivo in realtà esiste per la lues gastrica, ma se pure tale specificità manca,

non può negarsi tuttavia che il reperto radiografico presenta qualche cosa di diverso da quello delle comuni ulceri e dei tumori.

Noi vediamo dunque, che allo stato attuale delle cose, la diagnosi di sifilide gastrica ha tre fondamenti:

1) caratteri speciali delle sindromi cliniche;

2) dimostrazione del terreno sifilitico;

3) criterio curativo.

Quando queste tre serie di elementi siano utilizzate con acume nè il pessimismo di Fournier nè la generalizzazione di Lewen gravano sulla mente del medico e si stendono come una barriera al progresso della medicina.

*
* *

Il nostro contributo clinico conferma le conclusioni generiche alle quali eravamo arrivati a commento dello studio sintetico e critico dell'argomento.

Esso però aggiunge una sindrome non ancora descritta, la sindrome di lesione *sottocardiaca,* lesione rara e sindrome rara a verificarsi (dolori epigastrici fissi senza irradiazione, falso stimolo alla defecazione, ma sopratutto difficoltà nella deglutizione dei cibi semiliquidi, impossibile il passaggio dei solidi).

Ma i nostri casi dimostrano che se pure il clinico deve farsi guidare dalle manifestazioni peculiari nelle sindromi sifilitiche, deve, come sistema, ricercare con scrupolo e con tutti i mezzi una eventuale sifilide esistente *in tutti i malati organici* di stomaco e quando la ricerca sia positiva deve tentare la cura.

Sindrome gastrica organica;

Terreno luetico;

Resultato positivo della cura antisifilitica

sono i tre fondamenti della diagnosi e specie questi due ultimi meritano la maggiore considerazione.

Due ultime parole sulla cura: questa deve avere valore sulla diagnosi, ma deve essere sempre *intensa.*

Le cure di prova debbono essere intense ed esagerate con i mezzi a rapido effetto. Da preferire il Neosalvarsan, sì da evitare che variazioni naturali della sindrome (specie nelle ulcerazioni) possano essere interpretate falsamente come effetto della cura specifica. Oltre all'esame clinico, l'esame radiologico deve sempre accompagnare la cura per rilevare le eventuali modificazioni verso la guarigione della lesione locale.

BIBLIOGRAFIA.

ALESSANDRI. Annali Italiani di Chirurgia, 1923, n. 1.
ANDRAL. Clinique medicale, tome II, Paris.
ARCANGELI. Policlinico, Sez. Pratica, 1925. n. 5.
BAULOT. *Syphilis de l'estomac à forme d'ulcere.* Thèse de Paris, 1921.
BECLERE e BENSAUDE. *Estomac biloculaire.* Paris, 1911.
BOAS. *Diagnosi e terapia delle malattie dello stomaco,* 1909.
BRAMS e BLOCH. *Clinica e Anat. Patol. della sifilide gastrica.* Am. Journ. of syph., 1924.
CARRIERE. *Sur quelques manifestations gastriques de la syphilis.* Tribune Méd., 1908.
CASTEX. *La sifilis en la etiologia de las ulceras gastricas y duodenales.* Prensa Med. Arg., 1917.
CORNIL. *Leçons sur la Syphilis.* Paris, 1879, pag. 406.
DAVIAU. *Accidents gastriques et syphilis.* Thèse de Paris, 1923.
ESTOR e SICARD. Bull. de la Soc. de Sciences Médicales di Montpellier (febbraio 1927).
EUSTERMANN. *Quarante cas de syphilis gastrique avec lésions démonstratives.* Americ. Journal of syph., 1918.
FAROY. Arch. des mal. de l'app. digestif., n. 7, luglio 1924.
FOURNIER. *Traité de la Syphilis.*
FURNO. *La sifilide gastrica.* Riv. crit. di clin. med., Firenze, 1920.
GALLIARD. *Syphilis de l'estomac.* Paris, 1903.
GATEVOOD e KOLODNY. *Sifilide gastrica e intestinale.* Am. Jour. of Syph., 4, 1923.
GRANDJEAN. *Contr. a l'étude de la syphilis gastriques à forme dyspeptique simple.* Thèse Toulouse, 1921.
GUYOT et CHAVANNAZ. *Syphilis de l'estomac.* Journal de médec. de Bordeaux, n. 19, 1924.
HAYEM. *De la syphilis stomacale.* Presse médicale, 1905.
HAYEM e LYON. *Maladies de l'estomac.* Traité de Méd. GILBERT e THOINOT, 1913.
HARTWELL. Ann. of. Surg., 1922, n. 4.
HAUSMANN. *Die luetischen Erkrankungen der Bauchorgane.* Halle, 1913.
HERMANN K. *Sulla lues gastrica.* Zeisch. f. Ront., 15, 1927.
KURZENNE. *Formes cliniques de la syphilis gastrique chez l'adulte.* Thèse de Paris, 1920.
LEVEN. *Traitement de la syphilis gastrique.* Bull. gén. de Thér., 1920-1921.
LEVEN e BARRET. *Syphilis gastrique grave,* 1910.
LIFSCHITZ. *Syphilis de l'estomac à forme pseudo cancereuse.* Paris, 1905.
PATER. *Sur la syph. de l'estomac.* Thèse de Paris, 1907.
PINARDI. *La sifilide dello stomaco.* Minerva Medica, n. 21, 1926.
REBOUL. *Contrib. à l'ulcère gastrique syphilitique.* Thèse de Lyon, 1923-1924.
SALZMANN e SCHAPIRO. *Su di un caso di gomma dello stomaco.* Fortschr. auf den geb., 1927, XXXVI, 45.
STRAUSS. *Sulla sifilide pseudo-carcinomatosa.* Med. Klin., 1925.

Roma, 1928 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXV Roma, 1° Agosto 1928 Vol. XXXV-M (fasc. 8)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica Generale della R. Università di Torino
Direttore: Prof. F. Micheli

Sul significato clinico e biologico delle reazioni allergiche e delle agglutinazioni antimelitensi negli individui normali e nei malati di febbre ondulante. (1)

per i dottori P. Bastai, aiuto e lib. doc. e C. Rotta, allievo interno.

Le varie forme di ipersensibilità in rapporto con le infezioni.

La intradermoreazione alla melitina ed alla abortina, introdotta in Clinica da Et. Burnet quale mezzo diagnostico della febbre ondulante, rappresenta una brillante applicazione alla infezione bruccana di una proprietà che possiamo oggi ritenere comune, per quanto in grado diverso, a tutte le infezioni: ogni malattia infettiva naturale o sperimentale induce nell'organismo ammalato uno stato di ipersensibilità per cui quest'organismo diventa atto a reagire in determinati modi ed in grado più o meno evidente a certi prodotti termostabili derivati dai microorganismi a cui è dovuta l'infezione stessa, là dove questi stessi prodotti trovano indifferenti gli organismi indenni dalle rispettive infezioni. Ne sono esempi tipici la tubercolosi e l'ipersensibilità alla tubercolina, la morva e l'ipersensibilità alla malleina, ecc.

(1) Il piano e la illustrazione delle ricerche, e la redazione del lavoro spettano al prof. Bastai; l'esecuzione delle ricerche in parti uguali ai due AA. F. Micheli.

Fino a non molto tempo fa si riteneva generalmente che questi stati di ipersensibilità fossero strettamente legati agli stati infettivi, e cioè che non potessero essere indotti se non dalla infezione, e non quindi dalla inoculazione dei germi morti e tanto meno dei loro prodotti solubili. Senonchè questo concetto non pare oggi più accettabile in senso così assoluto, poichè è risultato che stati di ipersensibilità di questo tipo possono riprodursi, perquanto eccezionalmente, anche con la inoculazione di germi morti, e particolarmente nelle infezioni da germi del gruppo Brucella, questa eventualità si è dimostrata più frequente che nelle altre infezioni (Eyre, e del tutto recentemente Zinsser). Per tal modo resterebbe giustificata la denominazione di *allergia bacterica* (bacterial allergy) anzichè quello comunemente usato *di ipersensibilità o allergia da infezione*, con la quale lo Zinsser designa questa forma di ipersensibilità. Noto subito che anche nell'uomo, sia pure eccezionalmente, si può verificare l'insorgenza di uno stato di ipersensibilità di questo tipo, come vedremo, in seguito alla vaccinazione per via sottocutanea e anche per via orale con germi morti. Questa ultima eventualità può essere di guida, a mio modo di vedere, per intendere il significato delle cosidette reazioni allergiche aspecifiche, negli individui indenni da febbre maltese, per i germi del gruppo Brucella (Brucella Melitensis-Abortus e Brucella Abortus).

Ma anche allargati per tal modo i confini degli stati di ipersensibilità da infezione, questi rimangono tuttavia abbastanza nettamente distinti dagli altri stati di ipersensibilità che si possono stabilire in rapporto con gli stati infettivi.

In primo luogo si possono distinguere dalla *ipersensibilità alle proteine bacteriche*, che si identifica con la anafilassi proteica (Zinsser, Baldwin, Krause, Selter, Bessau, Polettini, ecc.). Questa anafilassi viene indotta nell'organismo dalla introduzione delle proteine bacteriche, e dopo un adeguato periodo di preparazione può essere messa in evidenza con le stesse proteine, ma non con le sostanze termostabili (derivate queste verosimilmente dalle stesse proteine, ma degradate fino ai polipeptidi, e dializzabili attraverso i filtri di collodio) che sono gli indicatori degli stati di ipersensibilità da infezione. Caratteristiche della anafilassi bacterica sono le classiche proprietà della anafilassi proteica, quali la pronta reazione cutanea a tipo orticato rapidamente insorgente e rapidamente transitoria, lo choc anafilattico, e nel caso speciale il modo caratteristico con cui si possono provocare mediante il metodo di Dale le classiche contrazioni dell'utero isolato della cavia opportunamente preparata.

In secondo luogo gli stati di ipersensibilità da infezione si possono distinguere dagli *stati di ipersensibilità da tossine o fenomeno paradosso di Behring*, perchè questa forma di ipersensibilità viene indotta dalla introduzione nell'organismo delle tossine vere e proprie e con queste viene messa in evidenza, mentre fino ad ora non è noto che si possa provocare uno stato di ipersensibilità del tipo di quelli da infezione con le semplici tossine. Del resto basta pensare che le tossine, con le quali si provoca e si rivela la ipersensibilità paradossa, sono *termolabili*, mentre *termostabili* sono le sostanze atte

a mettere in evidenza l'ipersensibilità da infezione, per comprendere la differenza fondamentale tra le due forme di ipersensibilità. Istruttivo è a questo proposito l'esempio della difterite. Questa malattia, anche nelle sue forme più lievi, che spesso passano inosservate, provoca nell'uomo abitualmente due diverse modificazioni: da un lato lo rende immune verso la tossina difterica, per cui, anzichè rimanere ipersensibilizzato, resta anzi immunizzato e non risponde alla introduzione nel derma di una piccola quantità di tossina (reazione di Schick negativa; individuo non recettivo) là dove gli individui nuovi e recettivi, normalmente sensibili, reagiscono positivamente, e d'altro lato gli conferisce uno stato di ipersensibilità da infezione che mentre non si rivela con la tossina, si rende invece manifesto con le così dette *pseudoreazione e anatossireazione,* le quali, come è noto, vengono provocate con sostanze che hanno perduto, o per inattivazione al calore, o con altri processi, le proprietà delle tossine. Per quanto una parte di questi fatti siano ancora discussi rispetto alla loro interpretazione, tuttavia noi riteniamo che sia sufficientemente dimostrata la differenza sostanziale tra ipersensibilità da infezione e ipersensibilità da tossine.

Infine merita di essere ricordata un'altra forma di ipersensibilità sulla quale è stata attirata l'attenzione in questi ultimi tempi (Zironi) e che consiste in una particolare modificazione organica per cui l'organismo che abbia subìto precedentemente lievi infezioni o anche vaccinazioni, anzichè immune, diventa maggiormente sensibile verso quella stessa infezione, e sperimentalmente si trova abbassata la dose infettante e rispettivamente mortale minima di germi atti a determinare la malattia e la morte degli animali recettivi. È stato prospettato il concetto che una tale forma di ipersensibilità, che meriterebbe il nome di *iperrecettività alle infezioni,* non rappresenti che un particolare aspetto della ipersensibilità da infezione; ma questa affermazione appare prematura e anzi improbabile; basta ricordare che con questo concetto non si accorda il fatto che gli stati di ipersensibilità, anzichè accompagnarsi a fenomeni riferibili a iperrecettività, si accompagnano invece abitualmente a immunità o relativa resistenza alla infezione, come accade in modo particolarmente evidente nella infezione tubercolare, tanto che da qualche parte si è potuto pensare che immunità e resistenza alla infezione siano la stessa cosa che la ipersensibilità da infezione, o per lo meno che quest'ultima sia la condizione che porta alla resistenza o immunità relativa verso la infezione stessa.

Identità degli stati di ipersensibilità da infezione.

Gli stati di ipersensibilità da infezione ci sono noti specialmente attraverso la conoscenza della ipersensibilità tubercolare e delle reazioni tuberco liniche, che rappresentano il caso estremo della ipersensibilità da infezione, e che perciò vengono presi a paradigma per lo studio della ipersensibilità nelle altre malattie: morva, tifo, febbre maltese, ecc. ecc. Con ciò si viene a sottintendere che tutti gli stati di ipersensibilità da infezione siano della stessa natura, e questo concetto non pare che veramente possa essere posto seria-

mente in dubbio, per quanto la identità dei fenomeni di ipersensibilità nelle diverse infezioni si basi essenzialmente su criteri di analogia, che a dir vero non appare sempre completa. Ad esempio una differenza evidente e facile a constatarsi si può mettere in rilievo osservando il comportamento della tubercolosi e della morva nella cavia. È noto come la cavia sia sensibile alla tubercolosi e sono note le reazioni tubercoliniche nella cavia, come è ugualmente noto come la cavia sia recettiva alla morva. Sarebbe quindi da attendersi che se la ipersensibilità tubercolinica e malleinica, come si legge nei trattati, si sovrappongono in tutto e per tutto, anche la infezione morvosa dovesse essere in grado di indurre nella cavia uno stato di ipersensibilità traducibile con reazioni malleiniche analoghe a quelle tubercoliniche. Al contrario invece è risultato da esperienze personali, non ancora pubblicate, che la infezione morvosa acuta o cronica, anche a distanza di mesi, e con presenza di bacilli morvosi vivi e virulenti nello scroto (fenomeno di Strauss) non induce nelle cavie infette un'apprezzabile ipersensibilità alla malleina, poichè queste sopportano presso a poco la stessa dose di malleina tollerata dalle cavie normali di eguale peso (circa 2 cmc. per una cavia di 250 gr.). E poichè tanto la tubercolosi che la morva sono due malattie particolarmente atte a creare i rispettivi stati di ipersensibilità, e la cavia è animale perfettamente suscettibile di andare incontro a un tale stato di ipersensibilità, come dimostrano il caso della tubercolosi e della infezione da Brucelle, così non resta che riferire questa diversità di comportamento rispetto alla tubercolosi ed alla morva ad una diversa attività stimolatrice delle due infezioni e a conseguente diversità degli stati di ipersensibilità che ne derivano.

La stessa divergenza risulta anche tra la morva e le infezioni da Brucelle, rispetto alle quali la cavia, come nella tubercolosi, si dimostra suscettibile di andare incontro al relativo stato di ipersensibilità. Con tutto ciò però io non intendo di infirmare il concetto della identità fondamentale dei diversi stati di ipersensibilità da infezione, anche se l'osservazione di qualche divergenza possa giustificare qualche dubbio o riserva in proposito.

Specificità degli stati di ipersensibilità.

Più importanti sia dal punto di vista teorico che pratico sono le questioni che si connettono col problema della specificità degli stati di ipersensibilità rispetto alle infezioni che li determinano e della specificità delle sostanze termostabili rivelatrici degli stessi stati di ipersensibilità.

Ambedue questi problemi sono oggi in discussione.

È recente l'affermazione che uno stato di ipersensibilità, ad esempio quello tubercolare, possa essere determinato da altre condizioni che non siano la malattia tubercolare o almeno la inoculazione di bacilli tubercolari morti. Stando ai risultati delle ricerche di Selter, Keller, Moro, sembrerebbe dimostrato che la inoculazione di colivaccino, sia negli animali che negli uomini, possa essere in grado di provocare uno stato di ipersensibilità rivelabile colla tubercolina che in nulla differenzierebbe da quello provocato dalla infezione

tubercolare vera e propria. Ma questo problema deve essere ripreso in esame. Quanto alle altre infezioni dirò solo che, per quel che riguarda la infezione da Brucelle, il fatto che si possono riscontrare senza alcun dubbio tanto nella cavia che nell'uomo delle reazioni positive alla melitina ed alla abortina all'infuori dell'infezione sembrerebbe deporre nello stesso senso: ma è anche da mettere in rilievo che il fatto può pure essere interpretato altrimenti, come avremo occasione di discutere più innanzi.

Perciò il probema della specificità degli stati di ipersensibilità da infezione appare ancora aperto, e attende la sua soluzione da ulteriori e metodiche indagini.

La stessa incertezza non sembra giustificata per quel che riguarda la questione della specificità delle sostanze di derivazione bacterica, ad esempio la tubercolina, atte a rivelare gli stati di ipersensibilità provocati dalle varie infezioni. Riferendoci ancora a quanto accade per la tubercolosi, ricorderemo che la specificità della tubercolina trovò da prima non pochi oppositori (Matthes, Sorgo, ecc.), la cui voce però venne presto coperta da quella degli assertori della specificità della tubercolina (Zieler, Selter, ecc.); senonchè recentemente una larga fioritura di ricerche portarono di nuovo all'affermazione che la tubercolina, pure essendo di gran lunga il mezzo più sensibile per rivelare l'ipersensibilità tubercolare, poteva in qualche caso essere sostituita da altre sostanze di origine bacterica diversa; sopratutto nella nostra Clinica venne portata una larga documentazione in favore di questo concetto (Micheli, Bastai, Pietra). Alla stessa conclusione sono arrivati ora altri ricercatori ed è sintomatico il fatto che fra questi figuri lo stesso Selter, che fino a ieri fu strenuo assertore della specificità della tubercolina. Così che non sembra oggi più azzardato ritenere che il concetto della assoluta specificità della tubercolina appare superato.

Quanto alle altre infezioni non si hanno dati precisi. Per quel che riguarda la specificità della metilina e della abortina, ricerche eseguite nella nostra Clinica non hanno finora portato a una conclusione sicura, per quanto i risultati siano piuttosto favorevoli al concetto della specificità della melitina e della abortina, a parte il fatto della perfetta scambievole attività delle due sostanze, in evidente rapporto con la affinità fra Br. Melitensis e Br. Abortus.

Neanche è stato dato rilevare un rapporto netto, e tanto meno costante, tra il grado di ipersensibilità tubercolare, traducibile colla intradermoreazione alla tubercolina, e la intensità delle intradermoreazioni alla melitina ed alla abortina negli individui ipersensibili.

Queste nozioni preliminari, che, per altro, vengono prospettate in parte soltanto in via provvisoria, poichè le nostre conoscenze in questo tanto interessante quanto intricato campo di studi non ammettono sempre affermazioni definite, non saranno state del tutto superflue per chi voglia rendersi conto del posto che spetta agli stati di ipersensibilità da infezione nel complesso dei fenomeni di modificata reattività organica indotti nell'organismo dagli stati infettivi, e riconoscerne le caratteristiche essenziali.

L'ipersensibilità nelle infezioni da Brucelle e le reazioni alla melitina ed all'abortina.

L'idea di studiare i fenomeni di ipersensibilità nelle infezioni da Brucelle venne suggerita a Burnet dalla constatazione delle notevoli rassomiglianze che intercorrono sia dal punto di vista clinico che da quello anatomo-istologico tra queste infezioni e l'infezione tubercolare. Ma anche senza queste analogie, per le ragioni esposte precedentemente, lo studio delle reazioni allergiche in questa infezione sarebbe stato pienamente giustificato, come lo è per qualsiasi altra infezione. La questione era piuttosto di vedere con quali modalità lo stato di ipersensibilità si manifestasse, e fino a qual punto le rispettive reazioni allergiche fossero suscettibili di applicazione pratica. È quanto è ora il caso di studiare sulla guida dei risultati delle fondamentali ricerche di Burnet, e di quelle dei ricercatori che si sono seguiti nelle ricerche di controllo.

La prima osservazione sulla ipersensibilità nella infezione Bruceana venne fatta da Burnet su sè stesso. Cinque settimane dopo aver superata una infezione melitense durata circa tre mesi, egli si inoculò per via intradermica circa cento milioni Br. Melitensis. Ne seguì una vivace reazione generale che iniziò dopo circa sei ore con brivido, elevazione termica fino a 39°,3, cefalea, insonnia, ecc., che scomparvero del tutto dopo 20 ore, senza dar luogo a una ripresa della malattia. Accanto alla reazione generale si manifestò una reazione locale nella sede della inoculazione, con arrossamento e infiltrazione della cute, cui seguì nei giorni successivi la formazione di un piccolo ascesso dal quale si potè coltivare il Melitensis fino al ventesimo giorno. La inoculazione di una piccola dose di bacilli morti diede luogo ugualmente alla formazione di un piccolissimo ascesso sterile.

Le ricerche sperimentali furono condotte sulle cavie e in parte sulle capre. Se ad una cavia infetta di Melitensis e di Abortus da un tempo abbastanza lungo, circa sei settimane o più, si iniettano circa due miliardi di germi vivi, ne segue una serie di fatti che ricordano il fenomeno di Koch alla reinoculazione di bacilli tubercolari nella cavia tubercolosa: necrosi locale e più spesso ascesso e ulcerazione attraverso la quale vengono espulsi i germi. Nessuna reazione delle ghiandole prossimiori. Questi fatti stanno in netta contrapposizione con quanto si verifica alla prima inoculazione, in seguito alla quale la reazione locale è debole, e in generale non seguìta da suppurazione, mentre invece si tumefanno e a volte suppurano le ghiandole. La inoculazione nel peritoneo delle cavie infette ugualmente da almeno sei settimane dà luogo ad abbondante essudato, mentre i germi scompaiono più presto di quanto non accade nei controlli.

Insomma si osservano accoppiati, come nel caso della tubercolosi, i fatti dell'ipersensibilità e quelli di aumentata resistenza alla infezione.

Ugualmente corrispondenti allo schema della ipersensibilità tubercolare si sono dimostrate le reazioni alle sostanze solubili e termostabili preparate sia dal B. Melitensis che dal B. Abortus in modo analogo a quanto si pratica

nella preparazione della tubercolina (in pratica si tratta di brodoculture di 2-4 settimane filtrate attraverso candela ma non concentrate) e denominate appunto rispettivamente Melitina e Abortina. Se si inoculano nel peritoneo di una cavia infetta di melitensis o di abortus da sei settimane delle notevoli quantità di melitina o di abortina (4-5 cc.) si osserva un fenomeno analogo a quello della morte tubercolinica della cavia; la cavia cioè muore in poche ore, in generale dalle tre alle otto ore, di regola con ipotermia, e all'autopsia si osserva un abbondante essudato peritoneale e congestione degli organi interni, segnatamente del fegato e della milza come pure dell'utero. Se si iniettano dosi più piccole si osserva ipertermia, che si manifesta dopo poche ore. congestione più o meno accentuata degli organi interni, e più o meno abbondante essudazione peritoneale. Gli stessi fatti si verificano pure se alla melitina o alla abortina si sostituisce una corrispondente dose di germi, melitensis o abortus, comunque uccisi, e in vario modo emulsionati, lisati o macerati. Si intende che i controlli sopportano senza danno le stesse dosi e dosi doppie rispettivamente di melitina o di germi uccisi.

Burnet discute il significato di questi fatti, concludendo che si tratta di fenomeni riferibili allo stesso ordine di quelli corrispondenti che si osservano nella tubercolosi: ipersensibilità quindi da infezione vera e propria, con la riserva che nei fenomeni che seguono alla reinoculazione di germi, analogamente a quanto è stato prospettato per il fenomeno di Koch, non possano essere in causa, come ritengono Boquet e Nègre e, aggiungiamo noi, come oggi molti altri ritengono, fenomeni di natura tra loro diversa, e precisamente riferibili, oltre che a ipersensibilità da infezione, anche a ipersensibilità da batterioproteine, ossia ad anafilassi vera e propria.

Non meno importanti sono le conclusioni di Burnet circa il significato clinico, cioè sulla specificità e la costanza delle reazioni alla melitina e alla abortina, così nell'uomo come negli animali.

Per quanto riguarda l'uomo, Burnet ritiene che la reazione intradermica, che praticamente è la sola utilizzabile, limitando la dose a 0,1-0,2, sia costante nei malati di febbre melitense o che abbiano sofferto di questa malattia, e che si presenti soltanto in questa malattia: in altre parole egli afferma la *specificità* e la *costanza* della reazione, con quali vantaggi per la pratica è facile immaginare. Al contrario egli non ritiene che le reazioni allergiche, sia locali che generali, possano essere utilizzabili negli animali, in modo particolare nella capra e nella cavia, essendo le reazioni incostanti e irregolari nella capra e potendosi osservare anche nella cavia qualche deviazione dalla norma, sia nel senso che non tutte le cavie infette presentano la reazione, sia ancora perchè ci sono delle cavie sane che dànno la reazione positiva come quelle infette.

Come era facile prevedere, queste affermazioni provenienti da un ricercatore così eminente hanno suscitato un grande interesse non solo dal punto di vista generale, ma anche e sopratutto per i riflessi pratici che potevano derivarne alla clinica, e più precisamente per la convenienza di applicare le rea-

zioni allergiche, e specialmente la intradermoreazione, alla diagnosi della febbre ondulante nell'uomo, e delle infezioni da Brucelle negli animali.

Dirò una volta per tutte che negli animali l'applicazione di queste reazioni non ha sortito esito favorevole, come già era stato previsto da Burnet, e non solo nelle capre, dove sarebbe stato tanto utile per la profilassi della febbre di Malta, ma nemmeno nell'aborto epizootico delle vacche e degli altri mammiferi, nei quali per altro anche precedentemente alle comunicazioni di Burnet l'applicazione della abortina nella diagnosi di infezione da B. di Bang nelle vacche non aveva portato a risultati concludenti. Così che nella Clinica veterinaria (oftalmoreazione) il metodo non ha avuto seguito.

Fortunatamente risultati più favorevoli si sono ottenuti nella patologia umana, per quanto non tutti i risultati fin qui ottenuti siano concordemente favorevoli; ma si può tuttavia affermare che applicato con ia competenza necessaria in qualsiasi ricerca clinica, il metodo è in grado di rendere utili servigi.

Se si esaminano i risultati dei diversi ricercatori si trova che alcuni sono interamente favorevoli, come V. Ascoli, Trenti, Appieto, Auricchio, Mitra, Fornaca e Bua Fazio, nel senso che la reazione di Burnet si dimostra costante e specifica della febbre maltese; altri invece ne hanno affermata la costanza in tutti i casi di febbre di Malta, ma hanno constatato reazioni positive anche in altre malattie, ad es. nel tifo (Canale, Brugi) ed altri ancora ne hanno negato il valore pratico poichè la reazione si è dimostrata incostante nella maltese e qualche volta presente in altre malattie (Montagnani).

Ci si può rendere ragione di una parte di queste discordanze traendo partito da alcune nozioni recentemente acquisite sulle proprietà dei diversi stipiti bacterici, sia di Br. Melitensis, sia di Br. Abortus, a formare sostanze attive e cioè atte a rivelare lo stato di ipersensibilità.

A questo proposito V. Ascoli divide gli stipiti bacterici e le corrispondenti melitine e abortine in tre gruppi:

1) Melitine (o Abortine) incapaci di formare sostanze attive;

2) Melitine (o Abortine) capaci di dare le reazioni soltanto in qualche caso ma non in tutti;

3) Melitine (ò Abortine) capaci di dare la reazione in tutti i casi di febbre ondulante e soltanto in questi.

Solo gli stipiti di Melitense o di Abortus capaci di dare estratti con le proprietà di quest'ultimo gruppo sono utilizzabili per la preparazione delle melitine o delle abortine. Con le melitine o le abortine del primo gruppo invece non si otterranno risultati o si otterranno delle reazioni spurie, adoperando dosi inadatte, nella maltese come nelle altre malattie, mentre con le melitine e le abortine del secondo gruppo si otterranno delle reazioni incostanti e irregolari soltanto nella maltese.

Si potrebbe perciò sospettare che i ricercatori che hanno ottenuto risultati del tutto sfavorevoli si siano serviti di prodotti inattivi, come anche a noi è accaduto in un primo tempo, preparando una melitina da due soli stipiti della

raccolta della nostra Clinica. Ma con ciò non si comprende ancora come si debbano interpretare i risultati di quei ricercatori che hanno avuto costantemente la reazione nei casi di maltese, ma eccezionalmente anche in altre malattie.

Noi vedremo in seguito l'origine probabile di queste rare evenienze, che esistono senza alcun dubbio, come Canale e Brugi già hanno rilevato, e come noi dobbiamo confermare. È anzi questa la ragione precipua per cui vengono riferite queste ricerche.

RICERCHE PERSONALI.

Preparazione della melitina e della abortina. — Ad ovviare all'inconveniente di incontrarci con estratti inattivi, abbiamo fatto ricorso a questo espediente: abbiamo seminato due tubi di brodo con 39 stipiti di Brucelle della nostra raccolta, 22 di Melitensis nel primo tubo e 17 di Abortus nel secondo. Dopo 36 ore abbiamo seminato due palloni di brodo con un cc. di colture precedentemente allestite, uno con la miscela di Melitensis e l'altro con la miscela di Abortus. Dopo 20 giorni di permanenza in termostato abbiamo riscaldato a 56° per un'ora i due palloni e dopo 24 ore di permanenza alla temperatura della stanza abbiamo filtrato alla candela.

Per tal modo abbiamo creduto di ovviare all'inconveniente di incontrarci con stipiti inattivi, essendo presumibile che tra tanti stipiti diversi, un certo numero almeno sarebbe stato adatto allo scopo, e di fatto la nostra aspettativa si è pienamente confermata.

Del resto, chi non disponga oggi di un laboratorio, può acquistare una melitina attiva presso gli Istituti adatti (a noi ha dato ottimi risultati la melitina I. S. M.).

Quanto alle due preparazioni da noi allestite dirò una volta per tutte che tanto la melitina che l'abortina si sono dimostrate attive, forse un po' più l'abortina che la melitina, e nessuna differenza sostanziale tra le due è stato dato di osservare, per quanto di regola noi abbiamo sempre eseguite le reazioni appaiate, sia nei malati che negli individui indenni da febbre maltese.

Tanto della melitina che dell'abortina, come pure delle emulsioni bacteriche, di cui dirò ora, una parte è stata posta a bagnomaria a 100° per 1 ora, e anche questa saggiata parallelamente a quella scaldata a 56° ha dato gli stessi risultati.

Oltre alla melitina ed all'abortina preparate secondo il metodo Burnet, abbiamo allestite delle emulsioni bacteriche, sia di Br. Melitensis che di Br. Abortus, allo scopo di eseguire l'intradermoreazione anche con queste sospensioni, come controllo delle corrispondenti reazioni alla melitina ed alla abortina, e sopratutto per renderci ragione della pretesa superiorità di queste preparazioni in confronto con quelle di preparati solubili.

A dir vero l'uso delle emulsioni bacillari (Auricchio, Fornaca e Bua Fazio) o delle proteine bacteriche (Mitra), anzi che una modificazione del metodo di Burnet, rappresenta piuttosto un ritorno alle ricerche dello stesso Burnet.

da noi sopra citate, e quindi superate dalla esperienza, o a quanto già Reisinger aveva tentato nella clinica veterinaria, senza successo, od anche a quanto Pagano già aveva proposto con la sua oftalmoreazione e uretroreazione. Le sospensioni bacteriche o i lisati bacterici rappresentano un prodotto greggio il quale oltre le sostanze solubili e termostabili, che sono il reattivo caratteristico della ipersensibilità da infezione, in questa, come nelle altre malattie infettive, contengono anche altre sostanze fra cui il complesso delle proteine bacteriche, alle quali si attribuiscono oltre che proprietà diverse anche qualche inconveniente, come la formazione di ascessi sterili ricordati dallo stesso Burnet. Per quanto questo inconveniente debba rappresentare una eccezione, poichè noi l'abbiamo potuto osservare una volta sola con l'apparenza di una grossa acne con pus sterile (in brodo e in agar) scomparsa in pochi giorni, tuttavia non vi è dubbio che queste preparazioni rappresentano un prodotto meno purificato della melitina e della abortina, preparate secondo la tecnica di Burnet, e quindi a priori appaiono meno atte delle prime per ricerche rigorose quali vogliono essere le ricerche di controllo.

Nonostante queste pregiudiziali, abbiamo tuttavia preparato anche delle sospensioni bacteriche nelle proporzioni di un'ansata in 10 cc. di soluzione fisiologica allestite secondo la tecnica di Wright per la preparazione dei vaccini essicati nel vuoto e sterilizzati a secco (mezz'ora a 90°) con l'aggiunta alla sospensione di circa 0,5 % di acido fenico.

Qualche parola di chiarimento non sarà superflua sui criteri di interpretazione dei risultati delle reazioni.

Si dice comunemente che le reazioni locali melitiniche o abortiniche sono dello stesso tipo di quelle tubercoliniche. Se si può accettare che le due reazioni si corrispondano quanto a significato clinico e biologico, non è altrettanto vero che si corripondano perfettamente le loro caratteristiche manifestazioni. Ciò che caratterizza essenzialmente la reazione tubercolinica locale è la durata della infiltrazione, che alla sua volta tiene al fatto che sul processo infiammatorio banale dei primi giorni si ordisce più o meno completamente, o meglio, più o meno abortivamente, la neoproduzione di un tessuto tubercolare. Nella reazione melitinica invece il processo infiammatorio è più tumultuoso, ed è caratterizzato dalla precocità con cui si manifesta e dalla fugacità con cui si dilegua. Ciò tiene al fatto che essenzialmente la reazione melitinica consiste in un processo infiammatorio che da solo caratterizza la reazione, senza che ad esso segua la neoproduzione di alcuna sequela come nel caso della tubercolina. Il tipo di reazione melitinica sta adunque, rispetto alle sue manifestazioni esteriori ed alla durata, tra il gruppo delle reazioni idiosincrasiche, anafilattiche e da peptone, le quali, come è noto, sono caratterizzate dalla formazione di un ponfo che insorge subitamente dopo pochi minuti dalla inoculazione e si dilegua, nella sua forma tipica, in capo ad una mezz'ora o a poche ore, e la reazione tubercolinica che insorge piuttosto tardivamente e perdura per un tempo più lungo, in generale oltre una settimana. La reazione melitinica rassomiglia piuttosto a quel tipo di reazione che si può os-

servare in molti individui, segnatamente in quelli a reazione tubercolinica molto intensa, per inoculazione intradermica di sostanze bacteriche aspecifiche, ad es. tifiche, o anche semplicemente proteiche, come ad es. siero di cavallo (A. Busacca), che appunto insorgono dopo poche ore e si dileguano in generale entro le 24 ore, e sul significato delle quali ancor oggi si discute, mentre noi riteniamo indice di ipersensibilità tubercolare soltanto quelle che pure essendo provocate dalle stesse sostanze aspecifiche tuttavia si prolungano però notevolmente più a lungo, come appunto quelle tubercoliniche. Questo tipo assumono frequentemente le reazioni che seguono, negli ammalati di febbre maltese, alle inoculazioni intradermiche di emulsioni bacillari di Br. melitensis o di Br. abortus.

Riassumendo ciò che caratterizza le reazioni melitiniche è la insorgenza relativamente precoce, dalle 6 alle 12 ore, il rossore, la dolorabilità, l'infiltrazione edematosa infiammatoria e la relativa breve durata, in genere, 48-56 ore, che solo nei casi di particolare intensità può prolungarsi oltre i tre o quattro giorni.

L'intradermoreazione nella febbre ondulante.

Questo primo gruppo di soggetti comprende 19 malati di febbre ondulante, nei quali la diagnosi, oltre che consona al decorso clinico, era accertata dalla agglutinazione a titolo sempre rilevante, quasi sempre superiore a 1 : 1000 e una volta fino ad oltre 1 : 6000, o dalla emocultura e spesso dall'una e dall'altra.

Si è sempre osservata una perfetta concordanza tra le reazioni alla melitina ed alla abortina, come pure con le emulsioni bacteriche, a parte le differenze inerenti alla diversa costituzione di questi ultimi prodotti. Più precisamente le reazioni alla melitina ed alla abortina si rendono manifeste dopo 8-10 ore, qualche volta più precocemente, sono caratterizzate da lieve dolorabilità della parte, da infiltrazione del derma e spesso del tessuto sottocutaneo, da arrossamento in forma di alone a limiti per lo più sfumati, e di regola vanno aumentando fino dopo le 24 ore, rimangono stazionarie fin verso le 48 e qualche volta di più, e quindi regrediscono rapidamente, tanto che solo eccezionalmente perdurano evidenti dopo il terzo giorno. Le reazioni che seguono alla inoculazione delle emulsioni bacteriche sono un po' più tardive e in generale meno appariscenti, raggiungono il loro massimo solo dopo 48 ore e permangono generalmente a lungo, per quasi una settimana e qualche volta sono riconoscibili fin dopo 15 giorni. In sostanza queste ultime somigliano nei primi giorni più o meno da vicino a quelle da melitina, ma poi la reazione infiltrativa resta limitata alla immediata vicinanza del punto di inoculazione, per una estensione di circa mezzo centimetro di diametro, assumendo i caratteri di un nodulino duro, arrossato, lievemente dolente, che rassomiglia ora da vicino ad una reazione tubercolinica nel periodo di regressione. Questo secondo tempo della reazione non ci è sembrato caratteristico della ipersensibilità da infezione melitense, poichè può spesso osservarsi, forse un po' meno

evidentemente, anche in casi a reazione melitinica negativa e in individui indenni da febbre maltese. Caratteristica è soltanto la reazione dei primi due o tre giorni, quando predominano i fatti di infiltrazione edematosa che si sovrappongono qualitativamente, se non sempre in intensità, alle reazioni alla melitina ed alla abortina. In complesso piuttosto che vedere un vantaggio in questo metodo di reazione, adottato da Auricchio, Fornaca e Bua Fazio, noi saremmo inclini a vedervi una inutile complicazione e una maggiore difficoltà di interpretazione sulla positività o meno della reazione, per quanto sostanzialmente i risultati non siano mai apparsi sconcordanti, sia nei casi di febbre maltese che negli altri gruppi di malati che prenderemo in seguito in esame.

Dei 19 malati di febbre maltese hanno dato reazione manifestamente positiva 18.

Uno solo ha fatto eccezione, ma diremo subito che questa eccezione non deve essere sopravalutata, ed ecco perchè. Si trattava di una donna di 34 anni, malata di febbre da tempo indeterminato, che doveva verosimilmente risalire ad almeno tre mesi. Risultava indifferente l'esame dei diversi organi od apparati. Soltanto esisteva un certo grado di anemia. Non si palpava la milza, e il fegato debordava leggermente dall'arcata costale. Le agglutinazioni eseguite con sei stipiti diversi riuscirono in primo tempo positive soltanto fino a 1 : 100, e salirono dopo circa un mese a 1 : 200; si mantennero quindi in limiti da non consentire una sicura diagnosi serologica. Ma la diagnosi di infezione bruceana non poteva essere dubbia, perchè la emocultura diede risultato positivo.

Il siero dell'ammalata agglutinava il proprio germe in proporzione non superiore a 1: 200, come gli altri stipiti di Melitense e di Abortus. Lo stesso germe era nettamente agglutinato dai sieri specifici. Non si trattava quindi di un paramelitense. A questi dati insoliti si deve aggiungere la eccezionalità del decorso.

Per quanto la malattia si presentasse con le apparenze di una forma benigna, tanto che la malata potè lasciare la clinica coi proprii mezzi, e tornata a domicilio si preparava a partire per la montagna per una cura climatica, una sera fu colta da cefalea assai viva, nella notte fu insonne ed agitata, ed al mattino fu trovata incosciente. Vista da noi fu trovata in coma, con pupille uguali e normalmente reagenti, flaccidità dei muscoli della faccia e del collo (capo ciondolante) cianosi evidentissima con respiro superficiale e irregolare, polso fiacco ma normale per ritmo che si alterò soltanto il giorno seguente poche ore prima della morte, che avvenne dopo poco più di 48 ore dall'inizio della fatale complicazione endocranica. Non si potè fare l'autopsia; ma è a ritenere che si sia verificata con eccezionale rapidità una di quelle localizzazioni encefaliche della infezione melitense che non del tutto eccezionali nella infanzia (Di Cristina) sono fortunatamente rarissime negli adulti, con prevalenza di fenomeni bulbari, già segnalate da Grocco, e che non sono mancate nemmeno nella epidemia torinese di due anni fa.

Che in un caso così anomalo sia clinicamente che serologicamente, e che fu possibile di sicuramente diagnosticare soltanto in base all'emocultura, si sia verificata la mancanza anche di uno stato di ipersensibilità, e quindi assenza di reazioni allergiche, non può fare meraviglia e può anzi accordarsi con la scarsissima reattività alla infezione presentata a così chiare note dalla malata.

L'osservazione di casi, come questo eccezionali, in cui manchino le reazioni allergiche, non sembra dunque che possano seriamente infirmare la conclusione di Burnet, che cioè nell'infezione melitense la intradermoreazione debba ritenersi praticamente costante.

La stessa costanza di risultati positivi si è potuta constatare in alcuni individui che avevano sofferto di febbre di Malta da un anno o due, e che da tempo risultano completamente guariti. Sembrerebbe dunque che lo stato di ipersensibilità alla infezione maltese, una volta stabilito, si mantenga anche dopo la guarigione e forse anche sia permanente.

Stabiliti questi fatti fondamentali, restava a considerarsi il comportamento della

Intradermoreazione alla melitina e alla abortina negli individui indenni da febbre ondulante.

Questo gruppo comprende 72 individui in parte del tutto sani (medici e studenti prestatisi volontariamente) in parte malati o convalescenti delle più varie malattie. Di una sola cosa ci siamo preoccupati nella scelta di questi soggetti: che si trattasse di individui in buone condizioni generali e quindi presumibilmente con reattività generale buona.

I risultati sono stati i seguenti: 63 hanno dato reazioni negative; 6 reazioni debolmente positive, 3 hanno dato reazione nettamente positiva, per nulla meno intensa e sotto ogni aspetto non meno caratteristica delle più tipiche osservate nei casi di febbre maltese.

In questi tre ultimi casi era da escludere la possibilità di una infezione in atto per la mancanza di segni clinici di febbre maltese e perchè la agglutinazione era negativa o quanto meno di così lieve entità da non avere alcun valore diagnostico per la diagnosi di febbre di Malta. Per gli stessi malati era pure da escludere la possibilità di pregressa infezione melitense in quanto che nessuno aveva mai sofferto di malattie febbrili di qualche durata riconducibili ad una infezione melitense. Più difficile era da escludere la possibilità che potesse trattarsi di portatori di bacilli. Ma la mancanza di potere agglutinante per le Brucelle, la negatività dei reperti culturali dal sangue e in due delle ammalate anche dalle urine, per quanto la ricerca sia stata eseguita una sola volta, permisero di escludere almeno con grandissima verosimiglianza che si potesse trattare di portatori di bacilli o di individui con infezione latente. E d'altra parte non si deve neanche dimenticare che il concetto di portatore di bacilli melitensi è piuttosto una supposizione teorica che una sicura dimostrazione di un fatto accertato.

Nei sei casi con intradermoreazione debolmente positiva è da avvertire che

se le reazioni non sono apparse come le più intense riscontrate nei casi di infezione melitense, tuttavia sono apparse tali da non essere differenziabili da quelle ugualmente deboli che si sono verificate in un discreto numero dei nostri ammalati. Si comprende senz'altro come la evenienza di tali reperti possa lasciare incerti sulla interpretazione di una reazione, e in realtà è questo il più grave inconveniente che si incontra nella applicazione pratica della intradermoreazione nella diagnosi della febbre ondulante.

Individui indenni da infezione melitense con intradermoreazione di Burnet positiva.

N. d'ordine	NOME — ETÀ	MALATTIA	R. di Burnet	Agglutinazione	R. Tubercolinica
1	G. Natalina anni 32	Tetania e colecistite	+++	—	++
2	P. Olimpia anni 43	Linfomi tubercolari	++	1 : 50	++++
3	V. Giovanna anni 67	M. di Dercum	++	—	+++

Individui indenni da infezione melitense con R. di Burnet debolmente positiva o incerta.

N. d'ordine	NOME — ETÀ	MALATTIA	R. di Burnet	Agglutinazione	R. Tubercolinica
1	P. Adele anni 32	Tifo	+	1 : 50	++
2	O. Serafina anni 18	Colecistite	+	1 : 600	++
3	A. Silvia anni 14	Emoglob. parossistica	+	1 : 100	+++
4	A. Giuseppina anni 27	Linfomi tubercolari	+	1 : 200	++++
5	M. Elisa anni 28	Mielite	+	—	++
6	B. B. Angelo anni 23	Pleurite essudativa	+	1 : 50	—

Anche nel caso di questi sei individui con reazione debolmente positiva si deve ritenere che si trattasse di individui indenni da infezione melitense. In nessuno infatti fu possibile di rintracciare nei precedenti personali qualche malattia riconducibile con qualche verosimiglianza a una infezione melitense.

Le agglutinazioni invece in questi ammalati furono negative o scarse quali si possono riscontrare con molta frequenza in tutti gli individui, mentre nel numero 2 della tabella furono notevolmente più alte di quanto non sia comune poter osservare negli individui indenni da infezione melitense: 1: 600. Tuttavia anche in questo caso noi siamo propensi ad escludere l'eventualità di una pregressa infezione poichè in questa malata mai erasi verificato alcuna malattia febbrile per il passato all'infuori di qualche banale tonsillite.

Sul significato dell'agglutinazione in questa come negli altri individui ritorneremo fra breve.

Rapporti fra intradermoreazioni positive alla melitina e intradermoreazioni alla tubercolina e col potere agglutinante.

Già da varii ricercatori è stato notato come non esista un rapporto nella infezione maltese tra le intensità della intradermoreazione e il potere agglutinante, e noi dobbiamo confermare lo stesso fatto.

Del resto la cosa era fino ad un certo punto prevedibile, in quanto non si saprebbero trovare rapporti tra lo stato di ipersensibilità e l'insorgenza delle agglutinine, almeno per quello che finora ci è noto sulla natura delle modificazioni organiche che stanno alla base dei due fenomeni: produzione di anticorpi ed insorgenza degli stati di ipersensibilità.

Questo rapporto è stato ricercato anche nei casi in cui si è constatata reazione positiva alla melitina in individui indenni da febbre di Malta, allo scopo di vedere se in questi individui si ritrovassero in maggiore quantità che in quelli non reagenti alla melitina le agglutinine dette aspecifiche, che con tanta frequenza, e a volte in notevole copia, si riscontrano anche in individui indenni da febbre di Malta. Dalle tabelle annesse risulta che questo rapporto non si è riscontrato più frequentemente che non negli individui normali, poichè nei tre soggetti fortemente reagenti e in due di quelli reagenti debolmente, le agglutinazioni per i germi del gruppo Brucella non erano dimostrabili nella diluizione 1 : 25 e negli altri non sorpassavano le proporzioni ordinarie. Ha fatto eccezione il n. 2 della tabella nel quale si è dimostrata una agglutinazione per il maltese e per il Bang fino a 1 : 600 che non ha mancato di sorprenderci, poichè per quanto altre volte ci sia occorso di trovare agglutinazioni per le Brucelle propriamente dette aspecifiche a titolo piuttosto alto, tuttavia è eccezionale riscontrare titoli superiori a 1 : 500. Ma è anche da dire che nei malati di febbre maltese è altrettanto raro trovare titoli inferiori a 1 : 1000 o almeno a 1 : 800, poichè di regola nella infezione melitense prima o poi la agglutinazione, salvo rarissime eccezioni, sale a titolo notevolmente alto, per lo più superiore a 1 : 1000 e noi l'abbiamo visto salire fin anche a 1 : 12 000.

Nel caso nostro la agglutinazione era evidentemente piuttosto alta, ma con tutto ciò non ho creduto di poterla interpretare come dovuta a pregressa infezione poichè non risultavano malattie pregresse di sorta, e la stessa colecistite afebbrile di cui risultava affetta la malata era sostenuta dalla presenza di lamblie che scomparvero in seguito a cura arsenobenzolica.

Nelle orine non si coltivarono Brucelle. Negli altri casi la agglutinazione si mantenne nei limiti modesti e tali da non meritare commenti. In nessuno esistevano precedenti di febbre maltese o sospetti di febbre maltese.

In conclusione un rapporto tra potere agglutinante e positività della reazione di Burnet non si è potuto trovare nemmeno nel gruppo di individui indenni da febbre di Malta e reagenti alla melitina.

In secondo luogo è stato ricercato se esistesse un rapporto in questi stessi individui tra intensità della reazione tubercolinica e reattività alla melitina, non tanto per il sospetto che potesse essere in causa una ipersensibilità aspe-

cifica indotta dalla infezione tubercolare manifesta o latente, quanto per vedere se questa reattività abnorme alla melitina non tenesse ad una esagerata reattività generale di cui si potesse sospettare l'esistenza in base alla intensità delle reazioni tubercoliniche. Ma come risulta dalle stesse tabelle anche questo rapporto non è apparso sempre evidente, poichè se il più delle volte si è realmente constatato un certo parallelismo tra intensità della reazione tubercolinica e la comparsa della reazione melitinica, altre volte a parità di intensità di quest'ultima la prima è apparsa debole e una volta è persino mancata. Più manifesto invece, specie dopo i primi giorni, è apparso il rapporto tra reazione tubercolinica e reazione ai corpi bacillari, come del resto era da presumere data la maggiore quantità di materiale eterogeneo contenuto in questi ultimi, e data la possibilità di poter mettere in evidenza con sostanze di questo genere, in via aspecifica, lo stato di ipersensibilità tubercolare. Reperti conformi, del resto, si sono avuti anche negli individui affetti da febbre maltese, nei quali per altro la mancanza di rapporti diretti fra intensità delle reazioni tubercoliniche e di quelle melitiniche è stata anche più manifesta, probabilmente per il fatto che la infezione melitense, come altre infezioni, spesso attenuano o annullano lo stato di ipersensibilità tubercolare, mentre è al suo acme, si comprende, quello specifico dovuto alla infezione in atto.

Neanche questi dati fornivano adunque una ragione sempre plausibile di questa abnorme reattività alla melitina che andava dunque ricercata in qualche altra condizione. Ma prima di abbordare questo tema è necessario prendere in considerazione quanto è dato osservare nella vaccinazione per via sottocutanea e per via orale mediante bacilli morti.

Agglutinazione e intradermoreazione negli individui vaccinati per via sottocutanea.

Sono stati sottoposti a vaccinazione preventiva n. 12 individui, in parte sani (medici e studenti che si sono sottoposti al trattamento a scopo profilattico), e in parte malati o convalescenti presi a caso nella corsia fra quelli in migliori condizioni generali.

Il vaccino è stato preparato col metodo di Wright coltivando per 48 ore su agar le miscele sia di melitensis che di abortus che ci avevano servito per la preparazione delle melitine e delle abortine, e sterilizzando a secco per un'ora a 90° le patine essicate nel vuoto per 24 ore. Preparate le emulsioni in soluzione fisiologica queste venivano poi messe in bagnomaria a 60° per mezz'ora e quindi controllate per la sterilità mediante trapianti in brodo. Infine venivano mescolate le due miscele pressochè in eguali proporzioni, e diluite in modo da essere dosate a circa un decimo di ansata normale per ogni cc. di emulsione. La inoculazione veniva praticata nei muscoli deltoidi o nei glutei.

Negli individui sani la inoculazione non è seguita in generale da alcuna reazione generale. Tutt'al più si può osservare un insignificante rialzo termico, ma quasi mai nessuna sensazione di malessere. Al contrario si può osservare con una certa frequenza una lieve dolenzia della parte, che compare

dopo alcune ore e scompare generalmente entro uno o due giorni. Scarsi o nulli i segni di reazione infiammatoria. In alcuni casi sono state praticate due inoculazioni in due giorni di seguito.

È a notare che in qualcuno degli individui che avevano subìto la vaccinazione nello stesso modo l'anno precedente ci è parso di avere osservata una reazione più intensa che non negli individui nuovi.

Non è qui il caso di discutere degli effetti preventivi della vaccinazione per tal modo eseguita.

Dei casi vaccinati quest'anno non si possono fare deduzioni di sorta data la brevità del tempo trascorso. Dei casi vaccinati l'anno scorso, circa mezza dozzina, dirò solo che nessuno ha contratto la febbre di Malta, pur essendo stati esposti a qualche pericolo in quanto in gran parte trattandosi di medici ed allievi della Clinica, si sono esposti al pericolo inevitabile del contagio di laboratorio; ma per quanto sia risaputo come questo contagio sia frequente ed abbia fatto in questi ultimi anni numerose vittime anche in Italia in quasi tutti i laboratori dove si sia largamente usato il b. Melitensis (come è noto non si conoscono casi di contagio di laboratorio da b. di Bang) non saprei trarre conclusioni attendibili da queste ricerche. Tutt'al più si può dire che fino ad oggi nulla è risultato che possa infirmare il concetto della razionalità ed efficacia della vaccinazione per via sottocutanea.

Lo scopo della nostra ricerca era quello di studiare il comportamento del potere agglutinante e della intradermoreazione di Burnet dopo il trattamento vaccinale.

Nella tabella seguente sono segnati i risultati della intradermoreazione prima e dopo la vaccinazione.

Vaccinati per via sottocutanea.

PRIMA DELLA VACCINAZIONE				Dopo la vaccinazione
N. d'ordine	NOME	Malattia	R. di Burnet	R. di Burnet
1	P. Giovanni	Infantilismo	—	+++
2	P. Fausto	Normale	—	—
3	M. Renato	»	—	—
4	C. Diego	»	—	±
5	B. Stefano	»	—	±
6	M. Ernesto	»	—	±
7	F. Oscar	»	—	—
8	P. Paolo	»		++
9	A. Giuseppe	»		—
10	R. Enrico	»	—	—
11	R. Cesare	»	—	—

Per quanto riguarda la comparsa delle agglutinine, come era già risultato in analoghe ricerche eseguite da uno di noi (Bastai) recentemente e a suo tempo comunicate, è risultato che queste per lo più aumentano in modo evidente, ma non costantemente, e in generale non raggiungono un titolo molto alto, 1 : 200-300, almeno nelle dosi usate e praticando non più di una o due iniezioni in due giorni consecutivi.

Uno stato di ipersensibilità traducibile con la intradermoreazione invece non si manifesta che eccezionalmente. Infatti solo una volta si è potuto osservare una reazione evidentemente positiva nel n. 1 in cui prima della vaccinazione era risultato del tutto negativa. Negli altri casi reazioni debolissime o nulle.

Ma sono le eccezioni che in questi casi hanno valore, come vedremo.

D'altra parte questi risultati non possono far meraviglia, dal momento che anche sperimentalmente nelle cavie Zinsser ha potuto constatare l'insorgenza di una vera ipersensibilità bacterica da infezione, dopo trattamento intensivo e protratto con bacilli morti per via sottocutanea.

Potere agglutinante e allergia nei vaccinati per via orale.

Le emulsioni bacteriche per la vaccinazione orale sono state preparate in modo del tutto simile a quelle usate per la vaccinazione per via sottocutanea. Soltanto le dosi sono state notevolmente più alte, avendo raggiunto per ognuna delle malate sottoposte al trattamento per due mattine di seguito la dose complessiva di poco meno di un'agar-cultura di 48 ore. Ognuna quindi venne ad ingerire circa mezza cultura di melitensis e mezza cultura di abortus uccisi col calore.

Inutile dire che l'ingestione del vaccino è passata del tutto inavvertita e che non ha portato il più piccolo inconveniente. Superfluo anche dire che da queste ricerche nulla si può affermare circa la efficacia preventiva. Tutt'al più anche in questo caso dirò che nulla è risultato contro l'efficacia della vaccinazione per via orale già praticata con dimostrata efficacia da Nicolle e Conseil.

Anche qui lo scopo nostro era quello di vedere il comportamento delle agglutinine e delle reazioni alla abortina e alla melitina.

I risultati sono stati manifesti, come si vede dalla tabella annessa.

Vaccinati per via orale.

	PRIMA DELLA VACCINAZIONE							DOPO LA VACCINAZIONE (15° giorno)				
N. d'ordine	Nome, età	Malattia	R. Burnet	Agglutinazioni				R. Burnet	Agglutinazioni			
				Br. M^1	Br. M^2	Br. Ab^1	Br. Ab^2		Br. M^1	Br. M^2	Br. Ab^1	Br. Ab^2
1	R. Laura a. 22	Tifo	±	—	—	—	—	++++	1 : 100	1 : 25	1 : 200	1 : 100
2	C. Maria a. 17	Reumatismo poliarticolare	—	1 : 400	1 : 200	1 : 400	1 : 400	—	1 : 400	1 : 200	1 : 400	1 : 400
3	B. Maria a. 18	Tubercolosi polmonare	—	1 : 50	—	—	—	—	1 : 200	1 : 200	1 ; 100	1 ; 50
4	P. Adelina a. 16	Sifilide congenita	—	1 : 50	1 : 50	—	—	±	1 : 400	1 ; 300	1 : 400	1 : 400
5	P. Adele a. 35	Tifo	±	1 : 200	1 : 200	1 : 100	1 : 100	++	1 : 400	1 : 400	1 : 200	1 : 300
6	F. Anna a. 17	Tifo	±	1 : 25	1 : 25	—	—	±	—	—	—	—
7	Clemens a. 13	Morbo di Still.	±	1 : 100	1 : 150	1 : 25	1 : 25	±	1 : 200	1 : 100	1 ; 25	1 : 25

In compesso su 7 individui vaccinati per via orale si è visto un aumento più o meno evidente delle agglutinine in cinque casi, in uno dei quail il titolo agglutinante ha raggiunto i 1 : 400 per tre stipiti e 1 : 300 per un quarto.

In un altro caso il potere agglutinante era di 1/400 prima della vaccinazione: ma è a notare che un mese prima al suo ingresso in Clinica, la malata aveva presentato agglutinazione del tutto negativa, e che nel frattempo si era nutrita quasi esclusivamente a latte, essendo affetta da una forma severa di poliartrite acuta febbrile con polisierosite e endocardite reumatica.

Le intradermoreazioni sono invece risultate positive soltanto in due casi. Si trattava in entrambi i casi di convalescenti di tifo, che già precedentemente avevano presentato un accenno di intradermoreazione positiva. Dopo la vaccinazione in un caso si osservò una intensa reazione positiva, con infiltrazione ed edema esteso per circa 6 cm. di diametro diffusa anche al sottocutaneo e che è persistita per circa quattro giorni. La intradermoreazione in questa malata, con emulsione bacillare, ha dato luogo a somiglianza di quanto già ebbe ad osservare Burnet su sè stesso, a un piccolissimo ascesso superficiale sterile, scomparso in pochi giorni. Nell'altra malata la intradermoreazione riuscì manifestamente meno evidente, ma tuttavia tale da poter esser paragonata a quelle che si possono osservare nei malati di febbre maltese a reazione scarsa. Anche in questi casi non si riesce a trovare un rapporto tra aumento delle agglutinine e intradermoreazione.

In sostanza si può concludere che la vaccinazione, tanto per via sottocutanea che per via orale, può portare frequentemente alla produzione, in generale scarsa, di agglutinine, mentre la comparsa di intradermoreazione positiva rappresenta una eventualità certamente più rara, e se si vuole eccezio-

nale, ma altrettanto sicura, e se non si vuole interpretare come una casualità il caso da noi osservato, anche di notevole intensità.

Con questi dati possiamo riprendere la discussione sull'origine delle agglutinazioni per le Brucelle e delle intradermoreazioni dette aspecifiche negli individui indenni da infezione melitense.

Significato delle agglutinazioni e delle intradermoreazioni negli individui indenni da infezione melitense.

È a tutti noto come cimentando un siero qualsiasi verso certi gruppi di microrganismi si possano trovare agglutinazioni più o meno evidenti per qualsiasi microrganismo agglutinabile. Si attribuisce il fenomeno alla presenza nel sangue di agglutinine normali presenti in tutti i sieri come indice della capacità dell'organismo, a mezzo degli organi a ciò adibiti, quasi certamente il sistema reticolo-endoteliale, a produrre in soprannumero le stesse agglutinine in seguito allo stimolo specifico che possa essere portato dalla presenza nell'organismo stesso dei germi specifici relativi. Il criterio di « agglutinazione positiva » per un dato microrganismo è dunque un criterio quantitativo, nel senso che negli individui che sono affetti da una malattia, o che ne furono affetti, o per quella vennero sottoposti a vaccinazione od altro, le agglutinine sono semplicemente aumentate dalla norma per quel quantum che la esperienza abbia dimostrato essere probativo di infezione a seconda dei vari gruppi di microrganismi patogeni. Così nel tifo e nei paratifi si ritiene che si aggiri attorno all'1 : 25-30 nelle solite sospensioni. Ora, mentre nel tifo e nei paratifi il titolo agglutinante negli individui normali si mantiene costantemente modesto, tanto che praticamente quasi non se ne tiene conto, nel caso invece della febbre di Malta è ben risaputo che il titolo agglutinante nei normali può essere notevolmente alto, e noi abbiamo visto eccezionalmente delle agglutinazioni superiori a 1 : 500, e sopratutto è ugualmente noto che da un individuo all'altro il titolo agglutinante varia grandemente tanto che accanto ad individui in cui la agglutinazione è del tutto negativa alle diluizioni di 1 : 20-1 : 25, altri invece raggiungono cifre considerevoli, ad esempio, 1 : 100-200, che nel caso del tifo e dei paratifi sarebbero più che probative per una infezione presente o passata.

Il significato di questo fatto non viene, per quanto è a nostra conoscenza, sufficientemente discusso dai vari ricercatori: ma si lascia capire che il fatto tiene verosimilmente alla facile agglutinabilità dei germi del gruppo Brucella, come si ammette accada per altri germi, sopratutto per alcuni rappresentanti del gruppo dei dissenterici, e segnatamente per il B. di Strong.

Noi non vogliamo negare che ci sia del vero in questa supposizione, ma non possiamo a meno di osservare che se realmente la facile agglutinabilità dei germi fosse la causa delle agglutinazioni così dette aspecifiche per le Brucelle, mal si comprenderebbe che questa si manifestasse tanto fortemente in alcuni individui e così poco in altri. Ma anche facendo la dovuta parte a questa eventualità, ci preme qui lumeggiare la possibilità che il fenomeno possa tenere ad un altro fattore, che riteniamo più plausibile e attendibile.

Abbiamo visto or ora che la insorgenza di agglutinine può essere causata nell'uomo con una certa frequenza dalla vaccinazione non solo per via sottocutanea, ma anche per via orale. Ugualmente si è visto che accanto alla produzione di agglutinine nelle stesse condizioni si può manifestare eccezionalmente uno stato allergico rivelabile con la intradermoreazione senza che tra i due fenomeni esista sempre una manifesta correlazione. Queste osservazioni aprono la via, a nostro modo di vedere, alla interpretazione delle così dette agglutinazioni aspecifiche come pure delle intradermoreazioni che si possono osservare eccezionalmente in individui indenni da infezione melitense. Infatti se si tiene presente la grande diffusione dell'aborto epizootico, ossia della infezione da B. Abortus, che ha per abituale conseguenza l'inquinamento del latte da B. Abortus, e se si considera che la ingestione di latticini così inquinati, mentre non rappresenta una causa di contagio, data la mancanza di potere patogeno per l'uomo da parte del b. abortus, rappresenta però un ottimo materiale vaccinante per la ben nota equivalenza di potere antigene tra abortus e melitensis, si comprenderà come la grande maggioranza della nostra popolazione urbana e rurale si assoggetti inconsapevolmente ogni giorno a una specie di vaccinazione per via orale.

Si potrà obbiettare che i germi eventualmente contenuti nel latte vengono abitualmente sottoposti al calore umido a 100° mediante la ebollizione, e quindi possono andare incontro alla perdita del loro potere antigene. Ma a parte il fatto che una parte del potere antigene si conserva a 100°, non si deve dimenticare che la maggior parte dei latticini (formaggi) vengono scaldati per lo più a basse temperature che non alterano le proprietà antigene e talvolta neanche la vitalità dei germi, e certi altri, segnatamente il burro e le creme del latte, non vengono scaldate affatto. Non può quindi esservi dubbio sulla realizzazione delle condizioni adatte per la vaccinazione. Si potrebbe sofisticare sulla esiguità delle dosi di germi che per tal modo vengono ingeriti. Ma quand'anche la quantità dei germi fosse praticamente valutabile nelle condizioni ordinarie, non resterebbe men vero il fatto noto da lungo tempo che la risposta agli stimoli antigeni sta più in rapporto con la capacità dell'organismo a reagire che non con la quantità di antigene somministrato. D'altra parte si deve anche tener presente che col concetto da noi invocato si tratta di interpretare l'origine di agglutinazioni assai modeste in confronto di quelle che abitualmente si osservano in istato di malattia, e quanto allo stato di ipersensibilità abbiamo ripetutamente avvertito che si tratta di evenienza eccezionale, e che per verificarsi abbisogna verosimilmente della concomitanza di altri fattori, che solo in parte si possono intravvedere, e di cui faremo cenno. Infine non è forse senza significato il fatto che le reazioni più appariscenti, sia rispetto alla agglutinazione che alla intradermoreazione, sono state da noi osservate in individui malati, e precisamente in tifosi, nei quali la permeabilità intestinale, per ovvie ragioni, è resa più facile, senza contare che in condizioni ordinarie questi malati ingeriscono appunto quantità di latticini più notevoli che d'ordinario.

Ma anche fatte le dovute riserve sulle dosi e sulla qualità degli antigeni

ingeriti, data la innegabile possibilità che una vaccinazione per tal modo possa effettuarsi, ne consegue che una gran parte della nostra popolazione, ovunque sia diffuso l'aborto epizootico, può venirsi a trovare in condizioni paragonabili a quelle dei sette individui da noi vaccinati deliberatamente per via orale. Così stando le cose il trovare così spesso individui indenni da febbre melitense e che tuttavia presentano agglutinazioni a titolo più o meno elevato e generalmente modesto, come appunto nei vaccinati sperimentalmente, ed eccezionalmente anche qualcuno con intradermoreazione di Burnet positiva, non può più recare alcuna sorpresa. Queste due evenienze si lasciano comprendere logicamente e semplicemente come la conseguenza naturale di una vaccinazione ignorata per via orale mediante latticini inquinati di Br. abortus.

Qualche altro fatto parla in favore della nostra interpretazione. A quanto riferiscono Burnet e Conseil, è risultato da numerose esperienze di Quinlan che i vitelli nutriti con latte sicuramente inquinato con Br. abortus, mentre non sembra che possano contrarre la infezione perchè immuni nei primi mesi di vita, presentano però ben presto sieroagglutinazioni a titolo più o meno elevato. L'analogia in questi casi è così evidente che non abbisogna di commenti.

Anche osservazioni fatte direttamente sull'uomo parlano nello stesso senso. Già Ross, Horrochs ed altri della Commissione inglese, a quanto riferiscono Lustig e Vernoni, avevano osservato che la somministrazione protratta di latte ricco di germi non recava sempre la infezione, ma al contrario determinava negli individui che lo avevano ingerito la comparsa di agglutinazioni. Lo stesso fatto fu anche osservato da Sedgwich e Larson sui bambini.

L'osservazione di questi fatti è parsa finora misteriosa, non sapendosi concepire senza forzare i fatti come mai individui normali possano resistere alla inoculazione di Br. melitensis, che, come è notorio, possiede una aggressività molto grande verso la specie umana. Pare a noi che il fatto trovi la sua spiegazione più naturale e più semplice supponendo che il latte di capra supposto inquinato di Br. melitensis, anzi che con questo microorganismo fosse invece inquinato di Br. abortus. La credenza che soltanto il melitensis possa infettare la capra è puramente gratuita, e nulla vieta di pensare, anzi di ritenere grandemente probabile, che anche la capra, come gli altri mammiferi, escluso l'uomo, possa contagiarsi di Br. abortus. In tal caso la somministrazione di latte di capra infetta non può avere evidentemente altro effetto che quello del latte di vacca affetta da infezione da Br. abortus.

Qualunque sia il significato di questi fatti rispetto alla natura e alla virulenza dei germi così somministrati o alla resistenza individuale dei soggetti in parola, il fatto senza dubbio è consono con quanto noi riteniamo verificarsi abitualmente negli individui che usano latticini inquinati di Br. abortus: la comparsa di agglutinine specifiche.

Non pare d'altra parte che a questo concetto si possano opporre obbiezioni insormontabili. Diremo più oltre delle correlazioni con l'immunità. Qui ci limitiamo ad accennare a una prima possibile obbiezione: si dice comune-

mente che le agglutinine aspecifiche godono in confronto delle agglutinine vere di una maggior labilità al calore: quelle aspecifiche si distruggono a 56°, e quelle specifiche resistono a questa temperatura.

In realtà molte volte questo fatto si verifica, e noi stessi l'abbiamo constatato: è però stato osservato, e anche questo deve essere confermato, che anche una parte delle agglutinine specifiche va perduta col riscaldamento a 56°. D'altra parte ancora recentemente noi stessi abbiamo notato che in qualche caso si possono trovare individui con agglutinazione aspecifica per il maltese o per il Bang che persiste anche dopo riscaldamento del siero a 56°-60°.

Il criterio della labilità delle agglutinine al calore, almeno per quel che riguarda le Brucelle, non sembra dunque che si possa accettare senza riserve. Tuttavia abbiamo voluto confrontare il comportamento delle agglutinine così dette aspecifiche in confronto di quelle riscontrate dopo le vaccinazioni sia per via parenterica che enterica. Il risultato è stato di mettere in evidenza, o meglio, di confermare la notevole irregolarità di comportamento in tutti i casi. Si osserva cioè quasi regolarmente una notevole diminuzione delle agglutinine nella maggioranza dei casi, e in qualche altro la loro permanenza completa, entro i limiti di possibilità di errore, ed in qualche altro, certamente con maggior frequenza negli individui normali, non vaccinati, la scomparsa delle agglutinine.

Il caso n. 2 dell'ultima tabella appartiene a questo gruppo: si trattava di una ragazza che al suo ingresso in Clinica non dimostrava agglutinine mentre dopo un mese dava l'agglutinazione a 1 : 400 che non si modificò in seguito alla vaccinazione orale. Il riscaldamento a 56° annullava le proprietà agglutinanti del siero. Negativa sempre la intradermoreazione.

In conclusione non pare dunque che esistano per questo riguardo differenze essenziali tra le agglutinine dette aspecifiche e quelle da vaccinazione.

Un'altra obbiezione può pure essere rimossa con facilità. Si dice comunemente che le agglutinazioni aspecifiche sono dovute a stimoli aspecifici rappresentati da altre infezioni, e sopratutto dalla tubercolosi. Nella tubercolosi infatti si afferma che queste agglutinazioni aspecifiche siano particolarmente frequenti. A dir vero noi siamo piuttosto scettici sulla reale esistenza della maggior frequenza delle agglutinazioni aspecifiche nei tubercolosi, ma pensiamo piuttosto che quest'opinione sia nata dal fatto che nei tubercolosi più frequentemente che in altri ammalati le esigenze cliniche indicano la ricerca delle agglutinine antimelitensi. Potrebbe trattarsi insomma di una semplice apparenza, dovuta al fatto che su questi ammalati cade di preferenza la osservazione. Ricercando infatti sistematicamente le agglutinine in tutti indistintamente gli ammalati della Clinica, in cui sono piuttosto rari i tubercolosi, non abbiamo notato alcuna particolare frequenza di agglutinazioni aspecifiche in questi piuttosto che negli altri ammalati. Ma anche se il fatto esistesse realmente potrebbe essere agevolmente interpretato come una conseguenza di una particolare sensibilità dell'organismo tubercoloso a tutti gli stimoli e quindi anche a quelli della vaccinazione enterica da b. di Bang. E il significato del reperto non cambierebbe per questo. Neanche questa even-

tualità potrebbe rappresentare un argomento contro il nostro concetto sulla origine delle agglutinazioni dette aspecifiche.

Infine questo stesso concetto non è nemmeno in contrasto, come a prima vista si potrebbe pensare, coi postulati di Besredka sulla immunità locale.

Secondo la concezione di questo ricercatore la immunità viene acquisita nella vaccinazione orale contro i microorganismi enterotropi senza il concorso di anticorpi, ma per la sola resistenza acquisita dalle pareti intestinali contro la aggressività dei germi. Senza entrare nella discussione di questi concetti che esulano dal nostro argomento, ci preme osservare che se può verificarsi che alla vaccinazione orale non segua alcuna formazione di anticorpi (proprietà agglutinanti, batteriolitiche, battericide) non è men vero che non è insolita — e lo stesso Besredka lo ammette esplicitamente — la comparsa di anticorpi nel sangue dopo qualche giorno dalla ingestione del vaccino: soltanto questi anticorpi non hanno importanza, secondo Besredka, nel determinare la immunità.

Era qui opportuno ricordare questi dati per metter in rilievo che lungi dal recare meraviglia, la insorgenza di agglutinine antimelitensi in seguito alla vaccinazione orale trova riscontro in quanto si osserva in seguito alla vaccinazione orale con altri microorganismi patogeni.

Sul significato della intradermoreazione di Burnet in soggetti normali non ci sono particolari osservazioni da fare: basta aver rilevato il fatto sopra dimostrato della possibilità di insorgenza di uno stato di ipersensibilità in seguito alla vaccinazione orale per rendere giustificata l'ipotesi che lo stesso fenomeno possa trarre origine dalla ingestione di materiale vaccinante, quale i latticini infetti da b. di Bang. Anche questa ipersensibilità non sarebbe dunque rigorosamente aspecifica, ma propriamente specifica, come quella ottenuta da noi mediante la vaccinazione parenterica ed enterica.

Per confermare o meno il concetto della origine vaccinale dello stato di ipersensibilità in soggetti indenni da febbre maltese sarebbe di evidente interesse ricercare se nei lattanti nei primi mesi di vita, finchè non abbiano ancora fatto uso di latte di vacca, si verifichino mai casi di intradermoreazione positiva. A questo proposito non è forse senza significato il fatto che tra i pediatri (Auricchio, Mitra) nessuno accenna a reazioni di tal genere. Nelle poche ricerche da noi potute condurre in bambini al di sotto di 4 mesi che avessero fatto uso unicamente di latte materno (5 casi) nessuno diede reazione positiva.

Se ora si volesse concludere sul significato clinico e biologico delle agglutinazioni e delle intradermoreazioni sia negli individui affetti da febbre maltese che in quelli indenni da questa malattia, potremmo enunciare il nostro giudizio così:

Dal punto di vista biologico tutte le agglutinazioni, eccetto quelle a minime diluizioni da agglutinine normali praticamente trascurabili, sono specifiche, traendo origine o da infezione o da vaccinazione volontaria o ignorata. Dal punto di vista clinico si possono praticamente distinguere nella enorme maggioranza dei casi quelle da infezione da quelle da vaccinazione, almeno da vaccinazione naturale da latticini inquinati, in base a criteri puramente quan-

titativi suggeriti dalla esperienza clinica. Nella infezione di regola il titolo agglutinante è alto e difficilmente si arresta nelle comuni sospensioni al di sotto di 1:1000, o solo eccezionalmente può rimanere al di sotto di 1:800. In seguito alle vaccinazioni invece, segnatamente alla vaccinazione naturale o ignorata da latticini inquinati, il titolo agglutinante è di solito assai basso: così mentre è piuttosto frequente osservare agglutinazioni vicine a 1:100, sono già rare quelle che raggiungono il titolo di 1:300-400 ed eccezionali quelle che sorpassano quello di 1:500.

Gli stessi criteri non valgono per le intradermoreazioni.

Noi sappiamo che lo stato allergico, salvo rarissime eccezioni, è costante nell'infezione, ma sappiamo anche che come può insorgere in seguito a vaccinazione parenterica o enterica, può anche trovarsi in individui nuovi, con ogni verosimiglianza in conseguenza di una specie di vaccinazione ignorata a mezzo della ingestione di latticini inquinati da b. di Bang, e forse anche in via veramente aspecifica in soggetti con forte ipersensibilità tubercolare. Purtroppo non abbiamo alcun mezzo per distinguere queste da quelle reazioni. È questo il punto più debole dell'intradermoreazione di Burnet, per quanto praticamente non debba essere sopravalutato, data la grande rarità di questa evenienza.

Immunità o iperrecettività alla infezione melitense?

Questa nota potrebbe essere ormai conclusa se non cadesse qui più che opportuno accennare a una questione che scaturisce spontaneamente da quanto fin qui è stato prospettato, sia pure in via di semplice ipotesi. Ecco quel che vogliamo dire:

Se le agglutinazioni negli individui indenni da febbre di Malta sono la conseguenza di una vaccinazione naturale a mezzo dei latticini inquinati da Br. abortus, equivalente quanto a potere antigene e proprietà immunizzanti al melitensis e se le intradermoreazioni che si incontrano, sia pure eccezionalmente, in individui ugualmente indenni da febbre di Malta, possono avere lo stesso significato, questi stessi individui saranno anche immunizzati di fronte alla infezione melitense?

E ancora: gli altri individui che fanno uso di latticini ugualmente inquinati, ma che non presentano nè agglutinazione, nè allergia, non potrebbero essere considerati anch'essi come vaccinati nel senso di Besredka e nel caso anche immunizzati?

È evidente che in questi due gruppi entra la più gran parte della nostra popolazione urbana e rurale, poichè l'aborto epizootico, e per conseguenza la facilità di assumere latticini inquinati, si può ritenere diffuso dal più al meno dovunque.

Il problema quindi nella sua più ampia comprensione si può esprimere così: l'uomo che assuma come nutrimento dei latticini inquinati di abortus o di melitensis, in qualsiasi modo manipolati, va incontro oltre che alla vaccinazione anche alla immunizzazione?

Una risposta affermativa a questo quesito apparirebbe, a dir vero, così poco attendibile da sembrare inverosimile, tanto l'uomo si dimostra sensibile di fronte al contagio da melitense. Basta ricordare la estrema facilità dei contagi di laboratorio, cioè a mezzo di germi notoriamente poco virulenti, che anche da noi in Italia hanno fatto in questi ultimi anni numerose vittime, per comprendere come la recettività della nostra specie sia estremamente grande verso la infezione melitense.

Sotto questo punto di vista il nostro concetto sembrerebbe dunque in contraddizione con la concezione di Besredka sulla immunità locale, che nel caso speciale avrebbe in suo favore una brillante esperienza di Nicolle e di Conseil. i quali, avendo vaccinato per via orale due individui volontariamente prestatisi, li sottoposero poi a infezione sperimentale per via sottocutanea e li trovarono resistenti alla infezione, mentre un terzo non immunizzato si ammalò di febbre maltese tipica. Ma non bisogna portare queste vedute teoriche e questi stessi dati sperimentali alle estreme conseguenze. In fatto di vaccinazioni orali sussistono ancora troppi punti oscuri perchè in base ai relativi risultati si possano trarre argomenti atti a dirimere altre questioni, e d'altra parte proprio nel campo della vaccinazione antimelitense lo stesso Burnet anche recentemente si esprimeva in maniera apertamente dubitativa.

Ma c'è di più. Come è stato accennato nei preliminari di questa nota la vaccinazione non porta sempre alla immunità; e segnatamente nelle vaccinazioni leggere, come nelle infezioni segnatamente lievi, sembra accertato, almeno per quel che riguarda gli animali da esperimento, che si possa arrivare, invece che alla immunizzazione, alla iperrecettività.

Ora sarebbe certamente azzardato volere senz'altro applicare al caso nostro questi dati, e affermare che la ingestione dei latticini inquinati può portare alla iperrecettività anzichè alla immunità contro la maltese: ma non deve sembrare azzardato prospettare in via di semplice ipotesi anche questa possibilità, che a dir vero si confarrebbe in modo seducente ai fatti osservati e specialmente alla grandissima recettività dell'uomo verso la maltese. Potremmo aggiungere che alcune ricerche sperimentali di Zironi sulle cavie appunto con B. di Bang hanno dimostrato la possibilità di provocare negli animali uno stato di iperrecettività verso questa infezione. Ma la massima cautela è doverosa nel prospettare anche per semplice ipotesi, questo concetto, non solo perchè, a quanto ci consta, sarebbe questo il primo caso in cui il concetto della iperrecettività a una infezione naturale verrebbe applicato all'uomo, ma anche perchè un tal concetto potrebbe forse proiettare, per quanto soltanto apparentemente, una luce non favorevole sopra un metodo di immunizzazione che merita certamente, a parte le opinioni personali, di venire meglio studiato e più profondamente conosciuto per essere giustamente valutato nella sua portata teorica e pratica.

D'altra parte il concetto della origine delle agglutinazioni e delle reazioni allergiche aspecifiche da vaccinazione non comporta necessariamente nè l'ammissione di una immunità nè di una iperrecettività acquisita, potendosi perfettamente comprendere che nonostante questa specie di vaccinazione, la re-

cettività primaria resti inalterata, cioè naturalmente molto alta, come caratteristica della specie umana, verso la infezione melitense, od anche che a volte si verifichi un aumento di recettività e altre volte una diminuzione, in rapporto con la reattività individuale, e con le proprietà vaccinanti dei germi, oppure con le modalità con cui la vaccinazione si effettua.

RIASSUNTO.

Nella infezione maltese si verifica uno stato di ipersensibilità da infezione che può essere agevolmente messo in evidenza dalla intradermoreazione con la melitina, o con la abortina, od anche, meno bene, con sospensioni di melitensis o di abortus. Per tal modo la reazione può essere utilizzata a scopo diagnostico. Lo stato di ipersensibilità e le corrispondenti reazioni allergiche si possono considerare costanti nella infezione maltese, essendo i casi in cui possono mancare così rari e anomali da non avere una pratica importanza.

Più serio è l'inconveniente dovuto al fatto che si possono trovare individui indenni da febbre maltese che tuttavia presentano tipiche reazioni allergiche, o quanto meno reazioni debolmente positive, ma tali da non potersi distinguere da quelle che si possono anche osservare in qualche caso di infezione melitense. Insomma la intradermoreazione di Burnet, mentre può essere praticamente considerata costante nella febbre di Malta, non è però rigorosamente specifica di infezione melitense.

La presenza di individui con reazioni allergiche alla melitina e alla abortina e indenni da febbre maltese viene messa in rapporto col fatto che nella vaccinazione con germi morti, non solo per via sottocutanea, ma anche per via orale, si possono indurre nell'uomo stati di ipersensibilità del tutto simili a quelli provocati dalla infezione naturale, e analogamente le cosidette agglutinazioni aspecifiche vengono interpretate alla stessa guisa, potendosi anche esse osservare e con maggior frequenza, in seguito alla vaccinazione orale non meno che in seguito alla vaccinazione per via parenterale.

Considerando quanto debba essere frequente la ingestione di latticini inquinati di b. di Bang e realizzabile in tal modo una specie di vaccinazione naturale insospettata, si può agevolmente comprendere la origine delle agglutinine dette aspecifiche e delle intradermoreazioni aspecifiche, che in realtà, secondo questo concetto, sarebbero dunque entrambe specifiche da vaccinazione.

Questa interpretazione viene per altro prospettata in via ipotetica, e a maggior ragione viene pur prospettata in via ipotetica e con le maggiori riserve, la possibilità che questa specie di vaccinazione naturale per via orale a mezzo di latticini inquinati possa indurre nell'uomo, anzi che uno stato immunitario, come sarebbe da aspettarsi, una iperrecettività alla infezione, che si accorderebbe pienamente con la ben nota grandissima recettività osservabile nella nostra specie verso la infezione melitense.

(*Pervenuto in Redazione il* 1° *agosto* 1927).

BIBLIOGRAFIA.

1. Appiero M. *Diagnostic de la Flèvre méditerranéenne chez l'homme par l'intradermoréaction de Burnet.* Thèse de Montpellier, 1924.
2. Ascoli V. Comunicazione alle « Journées Méd. de Tunis », 1926; rif. in Presse Méd.
3. Auricchio L. *Ricerche sulla affinità tra B. abortus e B. melitensis. Tentativi di immunoterapia con B. abortus nell'infezione da B. melitensis nell'infanzia.* La Pediatria, 1924.
4. Bastai P. *Sulla epidemiologia della febbre melitense: sulla resistenza al calore delle agglutinine antibruce e antibang negli individui vaccinati.* Minerva Medica, 1925, n. 21.
5. Brugi A. *L'intradermoreazione di Burnet nell'infezione melitense.* Pensiero Med., 1924.
6. Bua F. *Sui rapporti fra melitensis ed abortus. L'intradermoreazione nella maltese con antigene-abortus.* Policl., Sez. prat., 1927.
7. Burnet Et. *Des réinoculations dans l'infection à M. melitensis, en particulier d'après la maladie expérimentale du cobaye.* Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1925.
8 Burnet Et. *Essais de diagnostic de l'infection à M. melitensis chez la chèvre par inoculation de mélitine. Réactions irrégulières.* Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1924.
9. Burnet Et. et Conseil E. *Présence du M. melitensis dans le lait d'une femme nouvellement accouchée. Résistence du nourisson à l'infection par le lait maternel. Ce que suggère cette observation.* Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1925.
10. Canale P. *Sulle intradermoreazioni nelle febbri infettive (tifo e melitense).* Riv. di Clin. Medica, 1925.
11. Canale P. *L'inattivazione dei sieri nella melitense.* Riv. di Clin. Medica, 1925.
12. Fici V. *Ricerche sul potere agglutinante del siero di sangue dei tubercolotici verso il M. melitense.* Arch. di Pat. e Clin. Med., 1922.
13. Finzi G. *La reazione di agglutinazione nella diagnosi di setticemia di Bruce.* Stab. Tipo-Litograf. Toffoloni, Torino, 1914.
14. Fornaca e Bua. Riforma Medica, 1924, n. 17.
15. Larson W. P. and Sedgwich J. P. *The complement fixation reaction of the blood of children and infants using the B. abortus as antigen.* Am. Journ. Dis. Child., 1913.
16. Lotti C. *Sul valore diagnostico della sieroreazione di Wrigt.* Riv. Crit. Clin. med., 1912.
17. Lustig A. e Vernoni G. *La febbre ondulante.* U.T.E.T., Torino, 1927.
18. Mitra M. *L'intradermoreazione nella febbre mediterranea dell'infanzia.* La Pediatria, 1924.
19. Montagnani M. *L'intradermoreazione nel tifo, paratifo A e B e nella febbre melitense con i filtrati di coltura.* Riv. di Clin. Med., 1924.
20. Nicolle Ch. et Conseil E. *Vaccination préventive par voie digestive chez l'homme dans la dyssentérie bacillaire et la flèvre méditerranéenne.* Ann. Inst. Pasteur, n. 8, 1922.
21. Pagano. *L'oftalmo e l'uretroreazione nella febbre maltese.* Policl., Sez. prat., 1909.
22. Quinlain. *The susceptibility of calves to contagious abortion when fed on milk from infected cows.* Union of Sout-Africa Dept. of Agric., 9th. a. 10th Reports. Pretoria 1923. (Rif. da Burnet e Conseil).
23. Sedgwich J. P. and Larson W. P. *Furter Studies on the epidemic abortion reactions in children.* Am. Journ. Dis. Child., 1915. (Rif. da Lustig e Vernoni).
24. Sorge G. *Sul valore dell'intradermoreazione nell'infezione melitense dei bambini.* Rivista di Clin. Pediatr., 1925.
25. Trenti E. *Reazioni cutanee nell'infezione da M. melitense.* Policl., Sez. prat., 1923.
26. Trenti E. *Il valore della intradermoreazione nell'infezione melitense.* Policl. Sez. pratica, 1925.
27 Zironi A. *Sulla natura della immunità.* Boll. Ist. Sier. Milanese, 1925.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI MILANO.
Direttore: prof. L. ZOIA.

Gli effetti della trasfusione sanguigna sul ricambio dell'Emoglobina e dell'Azoto nelle anemie.

E. GREPPI - L. ROSSI.

La trasfusione di sangue, oggi effettuata su larga scala nelle affezioni sia mediche sia chirurgiche, rappresenta un campo sperimentale di notevole interesse per gli studi sul metabolismo organico. Da una parte il destino del sangue iniettato, dall'altra la reazione dell'organismo ospite si manifestano non solo per il risultato clinico d'insieme che consegue alla trasfusione, ma anche per le modificazioni nel ricambio, sopratutto in quegli elementi che hanno più diretto rapporto con la composizione biochimica del sangue. Gli effetti clinici possono essere i più diversi per importanza e per qualità: relativamente costanti ed uniformi nei casi di anemie acute post-emorragiche di ordine chirurgico o traumatico, che rappresentano ancora la prima e più diretta indicazione a questo mezzo terapeutico, appaiono invece più complessi e non sempre di facile giudizio nel campo delle emopatie in senso lato, cioè nelle anemie primitive ed in quelle secondarie a momenti morbosi interni. Qui si osservano talora esiti veramente brillanti, come lunghe remissioni della malattia sanguigna ed anche, in qualche caso, una vera azione risolutiva; più spesso benefici solo parziali e temporanei sulla crasi sanguigna. In molti casi infine non si può riconoscere nessuna influenza neppure momentanea: il sangue introdotto non agisce in modo apprezzabile sulla malattia, e non è raro che non si riesca nemmeno a dimostrarne la presenza quantitativa nel circolo dell'ospite.

Una simile varietà di effetti clinici presuppone un insieme di fenomeni diversi per qualità e quantità, che la trasfusione provoca nell'organismo ospite; ed è logico pensare che se ne possano trovare gli indizi nello studio dei prodotti del metabolismo.

Per quanto il meccanismo di azione della trasfusione sanguigna sia tuttora in gran parte oscuro e difficile a interpretarsi, pure si ammette in generale che esso si svolga essenzialmente in due modi: come materiale di sostituzione, capace di sopperire almeno in parte alla perdita del tessuto sanguigno attivo («Substitutionstherapie»); e come mezzo stimolante, che provoca nell'organismo ospite un complesso di reazioni favorevoli alla ripresa dell'attività emopoietica normale. Il primo modo di azione si riconosce con indiscutibile evidenza precisamente nel caso delle affezioni traumatiche e

chirurgiche, dove il nuovo sangue aggiunto aiuta il soggetto nello sforzo di ricuperare le condizioni minime necessarie per la massa circolante e per gli scambi gassosi: qui a priori, in confronto con gli effetti clinici immediati il più delle volte benefici, non offrono speciale importanza nè interesse gli studi sul ricambio. Invece nelle anemie a decorso lento, criptogenetiche o secondarie che siano, ma ad ogni modo sempre di natura emopatica in senso lato (anomalie dei due momenti, distruttivo e formativo, della crasi sanguigna), l'effetto di presenza del sangue introdotto si deve considerare, per giudizio nostro ed altrui, come un fattore di importanza relativamente secondaria in confronto con i fenomeni che dimostrano l'azione stimolante — o meglio perturbante — che il sangue iniettato esercita sul sistema emopoietico e sull'organismo tutto del paziente. Tanto è vero questo, che la quantità del sangue introdotto può essere del tutto indifferente rispetto all'esito dell'intervento: volumi modesti di sangue possono produrre uno shoc risolutivo immediato, come in una recente osservazione del Greppi, mentre d'altra parte masse notevoli (per esempio 500-800 cmc.) si mostrano del tutto inefficaci in altre circostanze.

Nei casi di anemie emopatiche si osservano appunto numerosi effetti diversi, modificazioni attive e spesso vivaci di funzioni come per esempio la febbre, la poliuria o la riduzione temporanea della diuresi, l'atteggiamento di alcuni organi interni (milza). L'equilibrio idrico del sangue e dei tessuti rivela a sua volta mutamenti bruschi o notevoli, per processi opposti di concentrazione e più spesso di diluizione del sangue circolante, come Greppi e Ratti hanno dimostrato in uno studio eseguito contemporaneamente al nostro. Si capisce perciò come in questo campo si sia più particolarmente fermata l'attenzione degli studiosi per quanto riguarda il metabolismo del soggetto trasfuso.

Bisogna far subito, almeno in via teorica, una distinzione fra le modificazioni del ricambio di ordine generale, inerenti all'atteggiamento dell'organismo nel suo insieme, e quelle che sono in più *diretto ed immediato rapporto con il sangue infuso*. La distinzione è necessaria, se noi vogliamo studiare gli effetti ed i mutamenti del ricambio riferibili direttamente alla influenza reciproca ed immediata che si svolge fra la nuova massa sanguigna ed il sistema emopoietico dell'ospite (sangue circolante, tessuti emopoietici).

Nella condizione morbosa del soggetto anemico concorrono, in diverso modo e grado, momenti d'ordine distruttivo (emolisi) e di ordine formativo (emopoiesi). Il nuovo sangue aggiunto può provocare un mutamento brusco, più o meno apprezzabile e duraturo, nello stato del sangue ospite, influendo più sull'uno o sull'altro dei due momenti: in ogni modo esso stesso, venendo a far parte della massa circolante sia pure come tessuto omogeneo, dovrà subire il processo di distruzione metabolica con un ritmo perlomeno eguale a quello proprio del sangue ospite. A questo proposito, il primo intento degli studiosi ed il più gran numero delle ricerche hanno mirato a riconoscere fino a che punto il sangue estraneo venga trattenuto nell'organismo, oppure eliminato per un atto più o meno rapido e completo di distruzione.

Sono molto numerosi gli studi e i modi diversi con i quali si è cercato di dimostrare la durata della permanenza in circolo dei globuli aggiunti, sia nel campo sperimentale che clinico (Ashby, Wildegans, Görl, Rolleston, Smid); sono invece molto più scarse ed incomplete le ricerche sui derivati biochimici del sangue, miranti a riconoscere il ritmo ed il grado della emolisi eventualmente avvenuta nell'organismo a carico del sangue trasfuso (Kühl, Wildegans, Weicksel, ecc.). In generale da queste ricerche, per quanto non sempre concordi nè obbiettivamente sufficenti, si è tratta l'impressione che il sangue infuso venga sottoposto ad un processo relativamente rapido di distruzione, però in una misura ed in un tempo in buona parte dipendenti dalla natura della malattia e dalle particolari condizioni attive della crasi sanguigna del soggetto.

Bisogna convenire che gli elementi di giudizio non sono sempre sicuri, e che gli autori non sempre hanno avuto cura di distinguere, per quanto è possibile, i segni che esprimono direttamente l'esito del sangue aggiunto da quelli che si riferiscono invece alla reazione generale dell'organismo. Come già abbiamo accennato questa distinzione ci sembra necessaria: è evidente che se, per esempio, la trasfusione di sangue in un caso di anemia perniciosa riesce a provocare una netta e brillante remissione, per la durata di questa e fin dal suo primo inizio si noterà un complesso di modificazioni non solo cliniche, ma anche biochimiche e metaboliche (aumento di peso, assimilazione degli alimenti, diminuzione dell'emolisi, bilancio positivo dell'azoto), che non sono più in diretto ed unico rapporto con il sangue infuso. Così pure in un caso di emopatia di natura infettiva, a decorso febbrile, l'andamento della malattia primitiva potrà influire di per sè sul ricambio generale e sul metabolismo stesso del sangue, in modo da mascherare in parte l'effetto puro e semplice della trasfusione.

Naturalmente la distinzione fra effetti diretti ed indiretti non è cosa facile, nè sempre necessaria: riuscirebbe anzi del tutto artificiosa quando si voglia giudicare delle conseguenze cliniche della trasfusione, le quali valgono di per sè, per il loro effetto definitivo, e sono tanto più importanti quanto più l'organismo reagisce in modo attivo alla presenza del nuovo sangue. Come studio biologico invece il riconoscimento del destino del sangue infuso offre, oltre che interesse scientifico, possibilità pratiche per le speciali caratteristiche biochimiche del ricambio del sangue, che ne permettono fino ad un certo punto la distinzione nel metabolismo generale.

Gli elementi del ricambio che possono servire da indice per l'eventuale distruzione del sangue iniettato sono: i derivati pigmentari, l'azoto degli escreti. A priori non può avere importanza lo studio dell'eliminazione del l'acido urico, data la modesta quantità di nucleoproteidi introdotti con il sangue estraneo.

Se il sangue introdotto viene sottoposto ad un atto di distruzione secondo i modi propri del processo dell'emolisi comune, e purchè questo processo si svolga con rapidità e misura sufficenti per influire chiaramente sul ritmo di eliminazione delle scorie organiche, si dovrebbe riconoscere un netto

aumento del derivato pigmentario dell'emoglobina, cioè del bilinogeno intestinale ed orinario, che da quella proviene attraverso lo stadio intermedio del pigmento biliare. Questo corpo è il solo veramente caratteristico come indice del processo biochimico di trasformazione del pigmento sanguigno, tanto da rappresentare il criterio primo più diretto per lo studio del ricambio emoglobinico.

Però nel caso particolare della trasfusione, in cui si tratta di riconoscere se una massa notevole di sangue viene rapidamente distrutta dall'organismo e quindi eliminata come insieme di scorie derivanti dal tessuto aggiunto, è legittimo supporre che anche il ricambio azotato non resti indifferente, in quanto l'eliminazione dell'azoto urinario possa offrire una curva che starebbe in rapporto colle proteine del sangue estraneo. Queste non sono certo una quantità trascurabile, non tanto per le albumine del plasma (7 % in media), quanto per le proteine contenute nello stroma e nel pigmento dei globuli. L'azoto risultante dalla digestione delle proteine del sangue in toto si può calcolare intorno a Gr. 3 %: l'azoto urinario, dato che la distruzione del sangue infuso proceda fino ai residui finali tipici per la digestione biochimica delle sostanze proteiche, dovrebbe segnare un netto aumento — a parità di metabolismo spontaneo.

Il nostro studio è consistito nella determinazione contemporanea del bilinogeno e dell'azoto degli escreti, prima e dopo la trasfusione sanguigna, con l'osservazione parallela dello stato del sangue. Le ricerche si riferiscono soltanto a casi di anemie a tipo primitivo (anemia perniciosa, emopatie settiche perniciosiformi, ittero emolitico, leucemia acuta emocitoblastica), e di anemie secondarie gravi a tipo spiccatamente ipocromico (scirro gastrico, emorroidi ulcerate). Circa i rapporti fra la condizione del soggetto e gli esiti biochimici della trasfusione, noi abbiamo seguito come criterio non tanto la natura della forma morbosa, quanto piuttosto il grado primitivo di emolisi per ognuno dei casi di anemia. A priori, e senza pregiudizio per il risultato della trasfusione, ci pare che questo sia il criterio più razionale per uno studio inteso a riconoscere sopratutto il ritmo con cui procede la distruzione del sangue aggiunto: l'emolisi intrinseca del soggetto, quale appare volta a volta dalle ricerche sul ricambio emoglobinico, è probabilmente il fattore principale che determina la reazione dell'organismo al nuovo sangue introdotto nel circolo.

Naturalmente si tratta di fenomeni complessi che forse non seguono una unica via. L'attività emodistruttiva dell'organismo, come risulta dallo studio chimico e fisiopatologico delle diverse sindromi emolitiche, può dipendere da fattori multipli che concorrono in diverso grado a seconda della malattia dell'individuo: per lo meno bisognerebbe distinguere i processi d'emolisi dominati per eccellenza dalla disfunzione dei tessuti sanguigni, sopra tutto della milza (sindromi spleno-emolitiche), da quelle altre condizioni di iperemolisi in cui l'intervento dei tessuti non appare manifesto, e la distruzione del sangue sembra invece doversi riferire a fenomeni generali (emolisi in circolo).

Può darsi che il meccanismo diverso dell'emolisi influisca diversamente

anche sul sangue introdotto. Certo che il sangue estraneo, appena immesso nel circolo dell'ospite, viene in intimo rapporto con i tessuti sanguigni tanto da essere almeno in parte trattenuto nella loro compagine (Greppi e Ratti): è probabile che in essi si svolga, in modo più o meno rapido e completo, il processo di emolisi a carico del sangue trasfuso, l'accumulo e la trasformazione biochimica del pigmento e delle cellule donde potrà poi partire, nei casi favorevoli, lo stimolo benefico sulla crasi sanguigna. Nelle forme di anemia ad esagerata emolisi è legittimo aspettarsi che anche il sangue introdotto subisca la morbosa attività dell'organismo ospite, almeno in primo tempo e cioè prima dell'eventuale remissione dello stato morboso.

Questo concetto ha trovato una conferma sperimentale nella osservazione compiuta dal Greppi sugli effetti della trasfusione in un caso di splenomegalia emolitica: la curva del bilinogeno, lo stato del sangue e il quadro clinico dimostrarono concordi una accentuazione netta e brusca dell'emolisi coll'intervento manifesto della milza. L'episodio ha servito allora come argomento di discussione intorno ai rapporti quantitativi fra grado di emolisi ed eliminazione del bilinogeno, ed i calcoli compiuti allo scopo misero in luce che il bilinogeno eliminato non corrisponde alla quantità di sangue che si doveva ritenere distrutta (vedi memoria originale). Ad ogni modo, in quel caso alla trasfusione seguì una netta curva ascendente e discendente nella quantità di bilinogeno, e l'esempio ha servito di guida per le ricerche successive.

Secondo questo criterio abbiamo disposto i casi nelle tabelle seguenti: sono 14 esperimenti di trasfusione, compiuti in sette soggetti. Non sempre le ricerche hanno potuto svolgersi complete, però i risultati obbiettivi mostrano il più delle volte, in modo abbastanza chiaro, la curva di eliminazione dei residui pigmentari ed azotati.

Trasfusioni di medio volume di sangue, il più delle volte da 300 a 350 cmc., con aggiunta di citrato di sodio come anticoagulante (gr. 1 circa in 15-20 cmc. di soluzione fisiologica); soggetti tenuti a dieta per quanto possibile costante prima e dopo l'intervento. Raccolta sistematica degli escreti. Ricerche sul sangue con i comuni apparecchi di emometria.

Abbiamo determinato: *nelle urine* l'azoto totale (metodo Kjeldhal-tecnica comune su 5 cmc.) e in alcuni casi l'azoto ureico col metodo dell'ipobromito; l'urobilina col metodo spettroscopico (provetta di Hausmann) fino al grado estremo di visibilità della stria. *Nelle feci* si è praticata la determinazione quantitativa del bilinogeno (bilina ridotta), secondo il metodo del Terwen già lungamente sperimentato da uno di noi (Greppi); qualche volta si è fatto il dosaggio dell'azoto, che ha confermato il valore medio che si suole comunemente accettare per i residui azotati delle feci (gr. 1-1.5 pro die). In alcuni casi si è determinato l'azoto totale del sangue infuso: anch'esso corrisponde al valore generalmente riconosciuto del 3 %.

Nelle tabelle sono riferite le cifre del bilinogeno nelle feci in milligrammi per ogni 24 ore: spesso la cifra quotidiana è la media di una determinazione unica fatta su feci di due, tre giorni riunite insieme. Per l'urobilina dell'urina sono riferite le cifre corrispondenti al prodotto fra il numero che esprime la diluizione massima dell'urina per la visibilità della stria spettroscopica e la cifra che indica le centinaia di cmc. d'urina eliminati nelle 24 ore. La quantità assoluta di urobilina è generalmente così scarsa che si può trascurare nel calcolo dell'indice emolitico, evitando così la determinazione del bilinogeno urinario. L'indice emolitico è calcolato in rapporto al

peso del soggetto, all'emoglobina per cento ed al bilinogeno quotidiano (Greppi).

Del bilinogeno è riportato, oltre la cifra quotidiana, anche il valore medio per i due periodi ante e post-trasfusione: dal valore in più, nel caso di curve complete, si desume la quantità totale di bilinogeno eliminato al di sopra della quantità media per il periodo precedente al giorno della trasfusione. Poichè il bilinogeno eliminato corrisponde approssimativamente a circa il 40 % del pigmento biliare immesso nell'intestino con la bile (Greppi), così si potrebbe molto grossolanamente calcolare la quantità dell'emoglobina distrutta. Per ogni trasfusione è riferita la quantità totale di emoglobina iniettata, e da essa si può dedurre l'equivalente in *ematina* (gr. 25 di Hb. = gr. 1 di ematina = gr. 1 di bilinogeno): si può così conoscere che rapporto quantitativo passa fra pigmento iniettato e pigmento eliminato.

Per ogni trasfusione è calcolata la quantità di azoto introdotta con il sangue. *Le due colonne dell'azoto* riguardano rispettivamente l'azoto assunto con le proteine del cibo, e l'azoto eliminato con le urine: dalla cifra dell'azoto introdotto dobbiamo detrarre un grammo al giorno come azoto eliminato con le feci.

Nella colonna a lato dell'eliminazione è posto il bilancio quotidiano (positivo o negativo a seconda che si tratti di ritenzione o perdita); alla fine di ogni periodo (4-6 giorni) dopo la trasfusione, si calcola il bilancio totale in più o in meno fra introito ed eliminazione, e si considera il risultato in confronto dell'azoto iniettato col sangue.

Emopatie subacute di origine infettiva criptogenetiche.

Caso I. — S. V., età 33 anni, peso Kg. 70. Anemia perniciosiforme febbrile: sepsi orale. Stato generale grave, periodo febbrile continuo: anemizzazione progressiva.

TABELLA I.

Nome	Data	Reperto ematologico	Bilinogeno nelle feci mmgr.		Urobilina = 1: diluizione X numero delle centinaia dei c. c. d'urina	Media dell'N introdotto pro die gr.	N eliminato pro die gr.	Bilancio dell'N
S. V.	2-6-1927	Hb. = 40	308					
	3-6-1927	Globuli rossi 1.730.000	308	media 314				
	4-6-1927	Globuli bianchi 3.160	320		68	12,50	12,54	— 1,04
	5-6-1927	Valore globulare = 1,16	320					
Trasfusione di 120 c.c. di sangue — totale Hb. = gr. 18 = mmgr. 750 ematina — N. totale = gr. 3,6.								
						12,50	14,00	— 2,50
	6-6-1927	Hb. = 42	296		72	»	—	—
	7-6-1927		381		180	»	13,44	— 1,94
	8-6-1927		515		180	»	16,38	— 4,88
	9-6-1927		560	media 462	68	»	14,74	— 3,24
	10-6-1927		560		66	»	13,80	— 1,30
	11-6-1927		460		—	—	—	—
								— 13,86
					N. introdotto col sangue =			+ 3,60
								— 10,26

La trasfusione ha provocato un discreto rialzo della curva febbrile: nessun effetto sullo stato del sangue. Le ricerche sul ricambio dimostrano:

Per il *bilinogeno*, netta curva d'eliminazione nei 6 giorni consecutivi: l'indice emolitico passa da 6,2 a 9,2 (sui valori medi). Il sovrappiù di bilinogeno eliminato nei primi 6 giorni è pari a milligrmmi 900 che corrisponderebbero a gr. 56 di emoglobina distrutta contro solo gr. 18 introdotti con la trasfusione. Netta curva dell'urobilina nei primi 3 giorni.

Per l'*azoto*: bilancio negativo già prima della trasfusione. La perdita di azoto cresce nettamente nei 5 giorni successivi, così che il bilancio resta negativo anche considerando l'azoto del sangue infuso.

Caso II. — G. R. (1), età 46 anni. Grave anemia emolitica a tipo ipercromico in corso di leucemia acuta emocitoblastica con sepsi orale. Decorso febbrile intenso. Broncopolmonite terminale con decesso dopo 3 giorni dall'ultima trasfusione.

TABELLA II.

Nome	Data	Reperto ematologico	Bilinogeno nelle feci mmgr.	Urobilina = 1: diluizione × numero delle centinaia dei c. c. d'urina	Media dell'N introdotto pro die gr.	N eliminato pro die gr.	Bilancio dell'N
G. R.	4-3-1927	Hb. = 20-Gl. r. 980.000	500	64	7	10,41	— 4,41
	5-3-1927	Gl. b. 12.700 - V. gl. = 1,02	500				
Trasfusione di 320 c.c. di sangue = totale Hb: gr. 52 = ematina gr. 2 = N. totale = gr. 9,6.							
				66	7	21,71	— 15,71
	6-3-1927	Hb. = 26 - Gl. r. 1.150.000		75	»	14,73	— 8,73
	7-3-1927	Gl. b. 10.600 - V. gl. 1,13	295	80	»	10,92	
	8-3-1927	Eb. = 20					
Trasfusione di 400 c.c. di sangue — totale Hb. gr. 62 = ematina gr. 2,5 — N. totale = gr. 12.							
				96	7	13,77	— 7,77
	9-3-1927			112	»	13,52	— 7,52
	10-3-1927	Hb. = 22 .Gl. r. 1.485.000	1850	—	—	—	
	11-3-1927	Gl. b. 9.800. V. gl. 0,75					
Trasfusione di 350 c.c. di sangue — totale Hb: gr. 52 = ematina gr. 2 — N. totale gr. 9,6.							
				99	7	17,32	— 11,32
	12-3-1927	Hb. = 22. Gl. r. 1.270.000	1650	48	»	11,76	— 5,76
	13-3-1927	Gl. b. 10 200. V. gl. 0,86		48	»	11,76	— 5,76
							— 62,57
				N. introdotto col sangue =			+ 31,20
							— 31,37

Dopo ogni trasfusione discreto beneficio ematologico e generale, ma fugace.

Bilinogeno. — Non si può segnare la curva, causa l'irregolarità nell'emissione e nella raccolta degli escreti: però cifre altissime di bilinogeno intestinale, sopratutto dopo la seconda e terza trasfusione. Urobilinuria elevata, quasi costante.

(1) Questo caso verrà trattato a parte da Greppi e Villa, con considerazioni inerenti al quadro clinico ed anatomico ed al tentativo terapeutico compiuto.

Per l'*azoto*: dopo ogni trasfusione netta accentuazione del bilancio negativo preesistente, in grado molto superiore al valore in azoto del sangue **trasfuso.**

ANEMIE EMOLITICHE (SPLENOMEGALIE - ANEMIA PERNICIOSA).

CASO III. — Z. A., età 46 anni, peso Kgr. 57. Ittero emolitico splenomegalico con anemia ipercromica. Emolisi forte, continua.

TABELLA III.

Nome	Data	Reperto ematologico	Bilinogeno nelle feci mmgr.	Urobilina = 1 : diluizione × numero delle centinaia dei c. c. d'urina	Media dell'N introdotto pro die gr.	N eliminato pro die gr.	Bilancio
Z. A.	30-6-1927	Hb. = 54 Gl. r. 1.800.000	850	66	11	12,62	— 2,62
	1-7-1927	Gl. b. 8.200 V. gl. = 1,6	850	66	»	10,78	— 0,78
	-7-1927		850 media 774	80	»	11,20	— 1,20
	5-7-1927		665 pro die	80	»	9,80	+ 0,20
	6-7-1927		665	—	—	—	—
		Trasfusione di 250 c.c. di sangue = totale Hb: gr. 37 = ematina gr. 1,5.					
				160	—	—	—
	7-7-1927		1032	180	—	—	—
	8-7-1927		1032	—	—	—	—
	10-7-1927	Hb. = 50. Gl. r. 1.480.000	1050 media 1040	—	—	—	—
	11-7-1927	Gl. b. 5.000. V. gl. = 1,7	1050 pro die	—	—	—	—
	20-7-1927		850	—	—	—	—

La trasfusione non ha provocato reazioni organiche notevoli: però un lieve malessere generale, ed un senso molesto di peso alla regione splenica: polo della milza un po' più grosso e dolente. Nessun miglioramento del quadro sanguigno.

Bilinogeno. — Forte curva di eliminazione: indice emolitico da 18 a 24. Urobilinuria elevata, continua. Il sovrappiù di bilinogeno eliminato nei 4 giorni successivi alla trasfusione ammonta a milligrammi 1040, cioè a circa gr. 60 di emoglobina contro i 37 gr. effettivamente introdotti con il sangue trasfuso.

Lo studio del ricambio *azotato* è rimasto interrotto per ragioni contingenti: prima della trasfusione il bilancio era negativo, nonostante la mancanza di altri momenti morbosi all'infuori della emopatia.

CASO IV. — S. L., età 22 anni, peso Kgr. 58. Ittero emolitico cronico, con anemia ipocromica.

TABELLA IV.

Nome	Data	Reperto ematologico	Bilinogeno nelle feci mmgr.	Urobilina = 1: diluizione × numero delle centinaia dei c. c. d'urina	Media dell'N introdotto pro die gr.	N eliminato pro die gr.	Bilancio
S. L.	30-6-1927		520				
	1-7-1927		520				
	2 7-1927	Hb. = 56. Gl. r. 3.800.000	520				
		Gl. b. 4.860. V. gl. = 0,73					
	11-701927		490				
	12-7-1927		490				
	13-7-1927		490	55	10	10,60	— 1,60
	14-7-1927		490				
Trasfusione di 200 c.c. di sangue = totale Hb: gr. 30 = ematine gr. 1,2 — N = gr. 6.							
				145	6	9,90	— 1,90
	15-7-1927		720	100	8	5,11	+ 1,89
	16-7-1927		720	70	9	8,78	— 0,78
	17-7-1927	Hb. = 55. Gl. r. 3.000.000	—	70	11	11,22	— 1,22
	18-7-1927	V. gl. = 0,9	—	—	10	9,24	— 0,24
	19-7-1927		—	—	10	10,50	— 1,50
	20P7-1927		515				— 5,64
	21-7-1927		515	N. introdotto col sangue =			+ 6,05
							+ 0,64

La trasfusione qui pure non ha provocato forte reazione, però un certo malessere generale e un senso di molestia all'ipocondrio sinistro, senza ingrossamento apprezzabile della milza. Nessuna modificazione nello stato del sangue.

Bilinogeno. — Netto aumento nei due giorni successivi all'intervento: la perdita di parte del materiale ha impedito di conoscere la curva completa, però dopo 5 giorni l'eliminazione del pigmento era ritornata alle cifre primitive. Rialzo da 9 a 13 dell'indice emolitico fra prima e dopo.

Azoto. — Bilancio negativo per i sei giorni successivi alla trasfusione. Se però si tien conto dell'azoto del sangue infuso, questo supera la perdita totale.

Caso V. — G. A., anni 66, peso Kgr. 50. Anemia perniciosa cronica, apiressia, stato generale discreto.

Ognuna delle due trasfusioni ha portato al malato un benessere subbiettivo discreto ma netto, senza turbamento alcuno da parte dell'organismo, lieve miglioramento non duraturo nello stato del sangue; fra il primo e il secondo intervento era già comparso un marcato peggioramento nella crasi sanguigna con diminuzione della emoglobina e aumento dell'emolisi. Lo studio del ricambio dimostra: dopo la prima trasfusione, aumento fugace della urobilina: aumento modico del bilinogeno, con discesa in quarta giornata ad una cifra inferiore alla primitiva; l'indice emolitico passa da 6,5 a 7,9.

Bilancio fortemente negativo dell'*azoto,* che verrebbe solo parzialmente attenuato se si tenesse conto della porzione introdotta con il sangue.

TABELLA V.

Nome	Data	Reperto ematologico	Bilinogeno nelle feci mmgr.	Urobilina = 1: diluizione × numero delle centinaia dei c. c. d'urina	Media dell'N introdotto pro die gr.	N eliminato pro die gr.	Bilancio
G. A.	10-11-1926	Hb. — 45. Gl. r. 1.580.000	255	—	—	—	—
	11-11-1926	Gl. b. — 7.800. V. gl. — 1,4	255	—	6	—	—
	12-11-1926		255	168	»	6,76	— 1,76
	13-11-1926		—	—	—	—	—
Trasfusione di 200 c.c. di sangue — totale Hb: gr. 30 = ematina = gr. 1,20 — N = gr. 6.							
	—		255	256	6	9,72	— 4,72
	14-11-1926		255	240	»	9,72	— 4,72
	15-11-1926		325	170	»	9,40	— 4,40
	16-11-1926		325	168	»	9,40	— 4,40
	17-11-1926		325	—	—	—	— 18,24
	18-11-19 6		180	192	—	—	
	19-11-1926		180	. introdotto col sangue =			+ 6,00
							— 12,24
	5-12-1926		330	144	»	7,2	— 2,2
	6-12-1926		330	186	»	7,2	— 2,2
	7-12-1926		330	198	»	7,2	— 2,2
	8-12-1926		—	—	—	—	—
Trasfusione di 300 c.c. di sangue = Hb.: gr. 45 = ematina = gr. 1;40 — N. = gr. 9.							
			300	200	6	7,84	— 2,84
	9-12-1926		705 media 235 pro die	256	»	8,06	— 3,06
	10-12-1926			270	»	7,37	— 2,37
	11-12-1926			160	»	6,30	— 1,30
	12-12-1926	Hb. = 42 — Gl. r. 1.800.000		250	»	6,30	— 1,30
	13-12-1926	V. gl. 1,17.	918 media 306 pro die	—	—	—	— 10,87
	14-12-1926			—	—	—	
	15-12-1926	Hb. = 35		—	—	—	
				N. introdotto col sangue =			+ 9,00
							— 1,87

Dopo la seconda trasfusione: discreto aumento della urobilina con nuovo rialzo in secondo tempo. La quantità di *bilinogeno,* alquanto elevata nei giorni immediatamente precedenti — indice emolitico 11,5 — dopo la trasfusione si *abbassa* in misura notevole, per poi ritornare in secondo tempo verso il valore primitivo.

In quanto all'*azoto,* il bilancio già nettamente negativo prima della trasfusione non peggiora nei giorni seguenti, ed anzi la perdita si ridurrebbe ad un lieve grado se si introducesse nel calcolo l'azoto del sangue iniettato.

ANEMIE SECONDARIE IPOCROMICHE A MODICA EMOLISI.

CASO VI. — P. A., età 50 anni, peso Kgr. 60. Anemia secondaria, cronica, da scirro gastrico. Stato generale ancora discreto, apiressia.
sfuso.

TABELLA VI.

Nome	Data	Reperto ematologico	Bilinogeno nelle feci mmgr.	Urobilina = 1 : diluizione × numero delle centinaia de c. c. d'urina	Media dell'N introdotto pro die gr.	N eliminato pro die gr.	Bilancio
P. A.	24-12-1926	Hb = 15. Gl. r. 1.300.000	78	96	8	8 59	— 1,59
	25 12 1926	Gl. b. 5.400. V. gl. 0,57	78	56	8	7,64	— 0,64
	26-12-1926		78 media 83 pro die	—	—	—	—
	27-12-1926		98	—	—	—	—

Trasfusione di 330 c.c. di sangue — totale Hb: 48 = ematina gr. 1,9 — N. = gr. 9,9

Nome	Data	Reperto ematologico	Bilinogeno nelle feci mmgr.	Urobilina	Media dell'N introdotto pro die gr.	N eliminato pro die gr.	Bilancio
				200	8	6,63	+ 0,37
	28-12-1926	Hb. = 18.		192	»	9,24	— 2,24
	29-12 1926			144	»	8,90	— 1,90
	30-12-1926		128	160	»	8,01	— 1,01
	31-12-1926		162	—	—	—	—
	1-1-1927	Hb. = 16. Gl. r. 2.114.000	205 media 134	180	»	9,78	— 2,78
	2-1-1927		83 pro die	170	»	5,45	+ 1,55
	4-1-1927		91	—	—	—	— 5,13
				N. introdotto col sangue			= + 9,90
	11-1-1927		140	—	—	—	+ 4,77
	13-1-1927		120	—	—	—	—
	14-1-1927	Hb. = 22. Gl. r. 2.250.000	—	40	8	7	0
	15-1-1927	Gl. b. 3.600 — V. gl. 0,5	120	—	»	—	—

Trasfusione di 250 cc. di sangue — totale Hb. = gr. 37 = ematina gr. 1,5 — N. gr. 7,5

Nome	Data	Reperto ematologico	Bilinogeno nelle feci mmgr.	Urobilina	Media dell'N introdotto pro die gr.	N eliminato pro die gr.	Bilancio
						6,76	+ 0,24
	16-1 1927	Hb. = 25	—	84	8	6,46	+ 0,54
	17-1-1927		185	126	»	4,40	+ 2,60
	18-1-1927		117	120	»	6,27	+ 0,73
	19-1 1927		105	160	»	5,32	+ 1,68
	20-1-1927		—	120	»	7,48	— 0,48
	21-1-1927		—	120	»	7,28	— 0,28
	22-1-1927	Hb. = 24 — Gl. r. 2.430.000	—	160	»	5,04	+ 1,96
		Gl. b. 6000 — V. gl. = 0,5					+ 6,99
				N. introdotto col sangue			= + 7,50
							+ 14,49
	4-2-1927		—	70	5,5	8,24	— 3,26
	5-2-1927		—	70	6,5	10,33	— 4,17
	6-2-1927		55	120	8,5	9,40	— 1,90
	7-2-1927		55				

Nome	Data	Reperto ematologico	Bilinogeno nelle feci mmgr.	Urobilina = 1 : diluizione × numero delle centinaia dei c. c. d'urina	Media dell'N Introdotto pro die gr.	N eliminato pro die gr.	Bilancio
Trasfusione di 350 c.c. di sangue — totale Hb: gr. 56 = ematina gr. 2,2 — N. = gr. 10,5							
				90	11,00	9,66	+ 0,44
	8-2-1927		135	100	10,50	13,55	— 4,05
	9-2-1927		—	108	9,50	10,77	— 2,27
	10-2-1927		140	32	10,00	9,91	— 0,91
	11-2-1927	Hb. = 25 — Gl. r. 2.410.000	—	40	9,00	9,64	— 1,64
	12-2-1927	Gl. b. 7000 — V. gl. 0,52	150	64	11,00	8,96	+ 1,04
	13-2-1927		150	84	12,50	10,59	+ 1,09
	14-2-1927		150	135	10,1	10,30	— 1,20
	15-2-1927		—	135	10,1	10,30	— 1,20
	16-2-1927		80	135	10,1	10,30	— 1,20
							— 9,90
				N. introdotto col sangue =			+ 10,50
							+ 0,60

Le tre trasfusioni sono state bene tollerate dal paziente; soltanto dopo la prima, per quattro giorni, si è avuto un periodo febbrile in rapporto con fatti bronchiali. Modificazioni scarse ed effimere della crasi sanguigna: solo dopo la seconda è seguito un discreto benessere subbiettivo, ed un rialzo dell'emoglobina durato per oltre 10 giorni. Ad ogni trasfusione ha fatto seguito: un aumento dell'urobilina e del bilinogeno in misura piuttosto modesta, con rapido ritorno ai valori iniziali. In questo caso, il calcolo indiretto della quantità dell'emoglobina distrutta, compiuto sulla base del sovrappiù totale del bilinogeno eliminato, darebbe un risultato affatto opposto agli esempi precedenti: gr. 15 di emoglobina distrutta contro gr. 48 introdotti col sangue nella prima trasfusione: 21 contro 56 nella terza. Dopo la seconda l'emolisi è stata debolissima.

Per quanto all'*azoto*: bilancio negativo dopo la prima e la terza trasfusione, che però sarebbe neutralizzato con vantaggio dall'azoto totale del sangue infuso. Dopo la seconda il bilancio è già positivo di per sè come media per i primi otto giorni, anche senza tenere conto dell'azoto introdotto col sangue. In seguito nuova perdita d'azoto, parallela al peggioramento ematologico e generale, fino al giorno della terza trasfusione. È interessante osservare come la seconda trasfusione, che ha portato un discreto beneficio temporaneo, sia appunto quella che ha provocato la minor accentuazione del ricambio pigmentario e azotato.

CASO VII. — P. E., età anni 54, peso Kgr. 45. Anemia ipocromica da emorroidi ulcerate, decorso cronico. Movimento subfebbrile.

Ottima tolleranza alle trasfusioni, non ostante un'effimera accentuazione del movimento febbrile. Benessere soggettivo immediato con netto miglioramento dello stato del sangue dopo ogni intervento. Come risultato finale, duraturo, si è ottenuto un aumento della emoglobina da 25 a 55-60, con valore globulare spostato da 0,4 a 0,8: ripresa subbiettiva delle forze. Dopo la prima e seconda trasfusione è comparso un aumento netto, ma breve del bilinogeno, con scarsa variazione della urobilinuria. Il sovrappiù di bilinogeno eliminato corrisponde sempre ad una aliquota di emoglobina nettamente inferiore a quella aggiunta con ogni trasfusione: per esempio circa gr. 10 contro gr. 44 dopo la prima trasfusione, gr. 15 contro gr. 47 dopo la seconda.

TABELLA VII.

Nome	Data	Reperto ematologico	Bilinogeno nelle feci mmgr.	Urobilina = 1: diluizione × numero delle centinaia dei c. c. d'urina	Media dell'N introdotto pro die gr.	N eliminato pro die gr.	Bilancio
P. E.	1-3-1927	Hb. = 24 — Gl. r. 2.700.000	182 media 141	40	8	7,85	— 0,85
	2-3-1927	Gl. b. 4600 — V. gl. = 0,44	100 pro die	—	—	—	—
Trasfusione di 280 c.c. di sangue = totale Hb. = gr. 44 = ematina gr. 1,75 = N. = gr. 8,4							
				32	8	8,84	— 1,84
	3-3-1927		101	34	»	7,73	— 0,73
	4-3-1927		258	—	—	—	
	5-3-1927		258 media 170	32	»	7,05	— 0,05
	6-3-1927		— pro die	48	»	7,14	— 0,14
	7-3-1927		236				— 1,76
				N. introdotto col sangue =			+ 8,40
							+ 6,64
Trasfusione di 300 c.c. di sangue = totale Hb.: 47 = ematina gr. 1,9							
				—	—	—	—
	8-3-1927		336	16	8	7,68	— 0,68
	9-3-1927		336	48	»	7,89	— 0,89
	10-3-1927		media 210	40	»	5,04	+ 1,96
	11-3 1927		195 pro die	48	»	7,39	— 0,39
	12-3-1927		195	—	—	—	0,00
	13-3 1927		195	N. introdotto col sangue =			+ 9,00
							+ 9,00
Trasfusione di 380 c.c. di sangue = totale Hb. = gr. 56 = ematina gr. 2 — N. = gr. 11,4							
				28	8	9,80	— 2,80 (?)
	14-3-1927		180	28	»	8,58	— 1,58
	15-3-1927		180 media 182	—	—	—	—
	16-3-1927		186 pro die	—	—	—	—

Bilancio *azotato* in leggero deficit dopo la prima trasfusione, in equilibrio perfetto dopo la seconda: in entrambi i casi l'azoto del sangue trasfuso porterebbe il bilancio in netto vantaggio.

Nel riferire dei singoli casi, disposti — come abbiamo detto — a seconda della natura più o meno emolitica dell'anemia, abbiamo già accennato di volta in volta alle variazioni qualitative e quantitative del ricambio pigmentario ed azotato, ed inoltre, brevemente, all'esito clinico ed ematologico di ogni trasfusione.

Ci resta ora da riprendere nel loro insieme le osservazioni relative ai due elementi del ricambio, per giudicarne il rapporto diretto con il sangue trasfuso.

Ricambio pigmentario.

Il fenomeno più frequente nei casi nostri è stato il netto e rapido aumento del bilinogeno eliminato con le urine e con le feci, che veramente si

potrebbe considerare come la conseguenza biochimica più caratteristica della trasfusione sul ricambio dell'organismo ospite. Si è verificato nettamente in dieci esperienze su 14; ma se consideriamo che nel caso 2° l'imponenza dell'emolisi primitiva e l'immediato succedersi delle tre trasfusioni non potevano permettere la comparsa di una singola curva per ogni aggiunta di sangue, concludiamo che i casi di mancata iperbilinia si riducono soltanto a 2 sperimentalmente sicuri: e sono la seconda trasfusione del caso 5° e la 3ª del caso 7°.

L'aumento del bilinogeno urinario segna in generale una curva ascendente e discendente molto rapida, che si inizia fin dal primo giorno dopo la trasfusione quasi sempre precedendo la curva del bilinogeno intestinale. Crediamo che questo fatto, già osservato nel precedente studio del Greppi, sia da mettere in rapporto col diverso ritmo di eliminazione del pigmento negli escreti. Le feci raccolte il giorno dopo la trasfusione possono consistere in materiale non ancora raggiunto dal nuovo afflusso di bile riccamente pigmentata; il più delle volte infatti noi abbiamo osservato l'inizio della iperbilinia soltanto nella scarica del secondo giorno. Frattanto il riassorbimento del bilinogeno dall'intestino nel circolo sanguigno può aver provocato una urobilinuria già riconoscibile nella orina emessa, per esempio, nella notte e nel mattino successivo. Si aggiunga che non di rado interviene un certo grado di stipsi nei primi giorni.

Con questo non neghiamo che la precocità dell'urobilinuria possa anche dipendere da altri fattori inerenti al complesso meccanismo che regola la comparsa e l'entità del bilinogeno urinario in confronto con quello intestinale: ritmo di deflusso della bile nell'intestino, condizione della circolazione portale e intra-epatica, funzione del rene, ecc. È noto, per molti studi recenti e per la comune esperienza di tutti i giorni, come l'urobilinuria sia un reperto straordinariamente capriccioso per decorso ed entità, pur rivelandosi in rapporto primo e fondamentale con la trasformazione chimica che subisce il pigmento biliare nell'intestino. Tuttavia il rapporto di tempo da noi considerato ci sembra possa essere la causa principale, se non esclusiva, dell'apparente contrasto tra il ritmo di eliminazione dei due pigmenti.

Agli effetti quantitativi, l'urobilina rappresenta una aliquota il più delle volte trascurabile nel calcolo grossolano che si può fare intorno al ricambio emoglobinico sul dato della bilinia intestinale. Noi non ne abbiamo tenuto conto se non come curva, già manifesta chiaramente dai dati relativi ottenuti con la determinazione spettroscopica.

L'aumento del bilinogeno, manifestatosi in 10 casi, corrisponde in genere al periodo fra la seconda e la sesta giornata. Talora la curva del fenomeno non è completa, sia per perdita o irregolarità del materiale di studio, sia sopratutto per il rapido succedersi delle trasfusioni ripetute nel medesimo soggetto (caso 2° e 7°); molte volte però è bene evidente, comprendendo la variazione quantitativa fino al ritorno a cifre vicine a quelle primitive (casi 3-4-5-6).

L'importanza quantitativa del fenomeno è assai diversa da caso a caso: e qui ci pare consista il lato più interessante delle nostre osservazioni in-

torno ai rapporti fra il sangue trasfuso ed il ricambio emoglobinico dell'ospite.

La frequenza e la rapidità della curva è veramente un fenomeno molto comune, che fa quasi pensare ad un primo effetto generico provocato dalla trasfusione senza una relazione molto stretta nè con la natura della malattia nè con la quantità del sangue introdotto. Ma se si fa attenzione all'altezza della curva e sopratutto alla misura quantitativa d'insieme del fenomeno, allora è facile riconoscere differenze molto notevoli fra l'una e l'altra prova, e si trova fino a un certo punto confermato il criterio che noi a priori abbiamo scelto nel disporre i nostri casi: cioè il rapporto fra l'attività emolitica della malattia e l'emolisi conseguente alla trasfusione.

L'aumento più forte nell'eliminazione del bilinogeno si manifesta per eccellenza nelle più gravi sindromi emolitiche, siano esse associate ad uno stato mielopatico come doppia espressione di un processo settico criptogenetico (caso 1° e 2°), o siano invece la caratteristica di una emopatia splenica cronica (caso 3° e 4°). In altre sindromi meno spiccatamente emolitiche, sopratutto diverse per la tendenza ad un decorso più lento e torpido, la variazione del bilinogeno è meno notevole quantitativamente.

Certo non si tratta di un rapporto fisso e preciso, e non esistono limiti netti fra questi due modi di comportamento. Nel 5° caso per esempio l'emolisi primitiva era già alquanto notevole e caratteristica per l'anemia a tipo pernicioso: tuttavia la curva del bilinogeno è rimasta modesta dopo la prima trasfusione, ed affatto negativa dopo la seconda, dove anzi si è verificato un abbassamento momentaneo. Quest'ultima osservazione per noi del tutto eccezionale, sarebbe confermata da un'analoga esperienza riferita dal Kühl in un caso di perniciosa, ed anzi l'autore tedesco vi troverebbe la prova di una presunta azione inibitrice del sangue trasfuso sulla iperemolisi caratteristica del morbo del Biermer.

L'idea abbisogna di una più ampia conferma sperimentale, che comprenda casi di perniciosa diversi per gravità e per stadio. Può darsi per esempio che questa azione risparmiante (« Schonung »), sul sistema emopoietico dell'ospite si manifesti soltanto nei casi fortunati in cui il sangue trasfuso induce la malattia in remissione, come è avvenuto in quello descritto dal Kühl: mentre potrebbe affatto mancare laddove la malattia non risente alcun beneficio e l'emolisi perdura ad un livello per lo meno costante. È ciò che noi abbiamo osservato in un altro caso, che qui non riportiamo perchè ristretto al solo studio clinico.

Se per la perniciosa l'esperienza venisse a confermare un tipo diverso di comportamento alla trasfusione in confronto con altre sindromi emolitiche gravi, varrebbe la pena di cercarne ragione nella natura speciale della malattia, sopra tutto per ciò che riguarda il meccanismo dell'emolisi.

A questo proposito è interessante notare come i casi che offrono vivace reazione del ricambio pigmentario, comprendono per eccellenza le sindromi emolitico-splenomegaliche (splenomegalia emolitica-ittero cronico famigliare): così, oltre il caso tipico del Greppi, i nostri 3 e 4: anche i casi 1 e 2 erano emopatie settiche fortemente emolitiche e con tumore di milza. Nelle condizioni in cui la milza rappresenta, per usare la frase del Banti, « lo strumento

più sensibile e più attivo delle emolisi », si può ammettere senza difficoltà che la funzione esagerata dell'organo si esplichi sul sangue trasfuso non meno che su quello dell'ospite. Il fatto è riuscito evidente nel caso del Greppi, dove i segni ematologici e clinici hanno dimostrato un netto episodio splenoemolitico come esito della trasfusione: ma anche nei casi 3-4 del nostro studio si è osservato un comportamento qualitativamente somigliante, per quanto assai più modesto come misura.

Nella perniciosa tipica, con tumore di milza nullo o appena manifesto, la patogenesi dell'emolisi non sembra potersi ridurre senza altro all'iperattività primitiva della milza ed in genere dei tessuti emolitici: il fattore splenico non concorre se non in via accessoria, o per lo meno non rappresenta un momento primitivo nell'emolisi, per quanto intervenga sempre come tessuto di raccolta e di metamorfosi dei prodotti della distruzione sanguigna. L'emolisi è probabilmente in rapporto con una esagerata labilità primitiva dei globuli, capace di svolgersi anche senza una speciale disfunzione del sistema emolitico. Si può allora capire fino ad un certo punto, e purchè confermato, lo speciale comportamento dell'emolisi negli ammalati di perniciosa in seguito alla trasfusione: il sangue estraneo, di per sè normale per qualità di cellule, non trovandosi soggetto all'eccitato potere emolitico dei tessuti come nell'altro caso, verrebbe trattenuto nell'organismo senza subire una immediata distruzione, ed anzi la sua presenza risparmierebbe in parte il sangue dell'ospite.

Per mancanza di argomenti sperimentali sufficenti, non insistiamo più oltre in questo concetto se non come ipotesi, non priva tuttavia di qualche ragione obbiettiva. Certo la trasfusione di sangue nell'anemia perniciosa fra tanti insuccessi offre pure esempi non rari di beneficio almeno temporaneo, a guisa di remissione (Benecke, Rolleston, Smid, Zuccola); ed altri più rari, ma non del tutto eccezionali (forme giovanili subacute), in cui all'intervento ha fatto seguito una vera crisi risolutiva con esito in guarigione clinica, come noi abbiamo avuto la fortuna di sperimentare in un caso altrove fatto noto (*Hämatologica*, 1927). Ora è logico attendersi che anche lo studio del ricambio rispecchi per parte sua la reazione clinica così diversa in questi casi, e le ricerche sarebbero giustificate dal concetto sopra esposto oltre che dai pochi dati finora comparsi nella letteratura.

La curva del bilinogeno dopo la trasfusione, interpretata secondo i criteri propri del ricambio emoglobinico, dice chiaramente che all'apporto in circolo del nuovo sangue fa seguito una accentuazione dell'emolisi: questa ha per effetto una maggiore eliminazione dei derivati pigmentari dell'emoglobina. Già il grado e la durata del fenomeno rivelano, come abbiamo visto, una notevole differenza a seconda del diverso tipo della malattia sanguigna: ma una dimostrazione più obiettiva risulta dai calcoli che abbiamo esposto nel commento di alcune esperienze. Dove i dati quantitativi permettevano con sufficente esattezza di seguire la curva reale delle cifre di bilinogeno eliminato, noi abbiamo determinato il sovrappiù totale di pigmento emesso rispetto alla media primitiva; e da questa cifra abbiamo calcolato la quantità di emoglobina partendo dal concetto, già sopra accennato, che il bilinogeno

emesso rappresenti soltanto una frazione (circa il 40 %) della quantità che corrisponderebbe al rapporto ponderale con il pigmento biliare.

Il risultato è molto interessante: in due casi fra quelli a forte reazione emolitica (1 e 3), si trova che la quantità di emoglobina distrutta, quale si deduce dal calcolo sul bilinogeno, sarebbe stata molto superiore alla quantità introdotta col sangue: il fenomeno opposto risulta nei casi 5-6-7 (8 trasfusioni), in cui l'emoglobina distrutta non è che una frazione di quella iniettata. Il contrasto conferma dunque la differenza, già riconosciuta a prima vista, fra le sindromi fortemente distruttive e quelle più torpide: e si potrebbe parlare di un *bilancio negativo e di un bilancio positivo dell'emoglobina*, come effetto diretto della trasfusione.

Naturalmente questi calcoli non hanno che un valore approssimativo, per l'ostacolo rappresentato non solo dalle cause di errore comune a tutte le ricerche sul ricambio, non solo dalla difficoltà più particolare inerente alla raccolta degli escreti ed ai metodi di determinazione: ma sopra tutto per una ragione intrinseca a questo capitolo speciale del metabolismo, che è rappresentata dall'incerto rapporto quantitativo fra i derivati del pigmento sanguigno. Noi non li proponiamo come valore di misura reale quantitativa, ma solo come indice che certo esprime molto chiaramente i due effetti opposti della trasfusione sul ricambio emoglobinico del soggetto. In pratica può servire a sufficenza, come elemento relativo di giudizio, il confronto fra i valori dell'indice emolitico nei due periodi di prima e dopo la trasfusione, calcolati sulle cifre medie di pigmento emesso in più giorni. Uno sbalzo notevole dell'indice, come risulta nei nostri primi esempi, può essere assunto come prova rivelatrice di un bilancio negativo del pigmento sanguigno.

Con questo — si badi bene — non è ancora lecito giudicare dell'esito definitivo della trasfusione sul singolo caso, se non si tenga conto del decorso ematologico e clinico. Per quanto noi non abbiamo esperienza, non possiamo tuttavia escludere che ad una crisi emolitica iniziale anche notevole, tale da interessare il sangue del soggetto oltre a quello trasfuso, possa seguire una reazione positiva, come per uno stimolo benefico esercitato sul sistema emopoietico dall'improvviso turbamento nella crasi sanguigna. Qui torna giusto quello che già abbiamo detto sull'opportunità di distinguere gli esiti diretti della trasfusione, riferibili al sangue infuso, da quelli indiretti successivi, che riguardano la reazione dell'organismo: può darsi che i primi non determinino per necessità gli altri secondo un rapporto unico.

Certo nelle nostre ricerche i casi a reazione emolitica intensa hanno sempre preceduto l'esito nullo o sfavorevole della trasfusione. Non è però una premessa necessaria: anche senza una spiccata emolisi, il beneficio della trasfusione può risultare quasi nullo, sebbene il più spesso si manifesti almeno un lieve e temporaneo vantaggio nello stato del sangue.

Nel determinare l'esito d'insieme, concorrono di certo lo stato del soggetto e l'intima natura della malattia. Vedremo in rapporto con questi elementi, come si svolge il ricambio dell'azoto contemporaneamente al ricambio dell'emoglobina.

Concludendo lo studio sulla curva di eliminazione del bilinogeno, possiamo dire che alla trasfusione di sangue nelle anemie fa seguito con grande

frequenza un breve ma netto episodio emolitico, che esprime il rapporto attivo fra il sangue introdotto ed il sistema sanguigno dell'organismo ospite. Il grado della emolisi provocata dipende per eccellenza dallo stato morboso del sangue ospite e del soggetto: nelle sindromi emolitiche, sopra tutto in quelle spleniche ed infettive, possono seguire vere crisi di distruzione sanguigna, sproporzionate alla quantità di pigmento introdotto; negli altri casi invece l'emolisi interessa soltanto una frazione dell'emoglobina aggiunta col sangue. Si manifestano così variazioni negative e positive del bilancio emoglobinico, in rapporto diretto con il sangue iniettato.

Ricambio proteico e bilancio dell'azoto.

Del ricambio dell'azoto noi non abbiamo tenuto conto nella disposizione dei casi, perchè abbiamo preferito attenerci al grado di emolisi come espressione più diretta e caratteristica per la patogenesi delle diverse forme di anemia.

La ricerca per l'azoto, d'altra parte, risente di alcune cause particolari di turbamento, come le variazioni non sempre regolabili nel contenuto proteico della dieta, l'intervento di fattori organici diversi (febbre, complicazioni, ecc.) capaci di influire per sè soli sul ricambio delle proteine all'infuori della trasfusione. Inoltre le ragioni cliniche favorevoli alle trasfusioni hanno spesso consigliato ad intervenire senza indugio a scapito dello studio del ricambio primitivo, per il quale occorre un rapporto quanto è possibile equilibrato con una dieta fissa. Nonostante queste limitazioni il risultato obbiettivo delle ricerche non è privo di interesse.

Troviamo anzitutto in modo costante un bilancio negativo dell'azoto prima della trasfusione, naturalmente in misura molto diversa da caso a caso: ricordiamo che erano forme gravi, emopatie conclamate di natura più o meno maligna e quasi sempre distruttiva. L'unica forma relativamente benigna è l'ultima: è anche l'unica in cui la serie delle trasfusioni ha portato un reale giovamento, e qui appunto troviamo la minore perdita di azoto fra tutti i casi, un bilancio molto vicino all'equilibrio già prima dell'intervento.

L'effetto più frequente della trasfusione è rappresentato, anche per il ricambio dell'azoto come per quello pigmentario, dall'*aumento dell'azoto eliminato con le urine*. Il fenomeno si è ripetuto in 10 su 13 esperienze; appare rapidamente, in generale, nell'urina del giorno dopo come abbiamo osservato anche per la urobilinuria; dura da 1 a 4 giorni, per ridursi poi ai valori primitivi: in qualche caso però alla prima variazione ha fatto seguito un mutamento di fisionomia nel bilancio dell'azoto.

Si può dunque parlare di una curva d'aumento dell'azoto urinario, che il più delle volte si accompagna alla curva del bilinogeno.

L'importanza quantitativa del fenomeno in molti casi è assai ridotta; l'aumento si limita ad un piccolo accenno fugace, però sempre manifesto oltre le cause comuni di errore.

In quanto all'azoto dell'urea, in due casi, e per tutto il periodo dell'esperienza, ne abbiamo fatto la determinazione parallela a quella dell'azoto totale, ma senza notare nessuno spostamento costante e definito nel rapporto

fra i due valori. Il ricambio intermedio dell'azoto si mantiene dunque normale: le ricerche più minute del Weicksel confermano pienamente il nostro giudizio.

L'interpretazione deve essere ancora più prudente qui che non nel caso del bilinogeno. Nel giudicare il valore di questa curva dell'azoto non si può prescindere dalla considerazione del bilancio generale delle proteine, come risulta dal rapporto quotidiano fra l'azoto introdotto col cibo e l'azoto eliminato con gli escreti: in realtà l'oscillazione prodotta nel grado di azoturia dalla trasfusione resta intimamente compresa nel ricambio fondamentale proteico, rappresentando semplicemente un aumento delle scorie azotate che risultano dalla combustione endogena. Si tratta dunque di riconoscere se la trasfusione abbia per effetto un mutamento di misura e di senso nel bilancio azotato, e di giudicare, se è possibile, gli eventuali rapporti con l'azoto del sangue infuso.

Or bene, lo studio così condotto dimostra che la curva dell'azoto urinario non vale soltanto in sè e per sè, come nuovo indice dei perturbamenti provocati dalla trasfusione, ma anche riferita al bilancio totale dell'azoto rivela una netta modificazione quantitativa e qualitativa del ricambio proteico. Qui pure, come per i fenomeni di emolisi, possiamo parlare di episodi negativi e positivi nel ricambio azotato, ed è interessante riconoscere che *le perdite di azoto più gravi corrispondono alle più gravi emolisi.*

Il confronto risulta chiaro dal commento che accompagna le singole esperienze: troviamo, per esempio nei casi 1 e 2, una forte perdita assoluta di azoto nel periodo di tempo successivo alle trasfusioni (bilancio negativo), e questa perdita non sarebbe compensata che in piccola parte dall'azoto introdotto col sangue. Nei casi invece caratterizzati da una minor gravità sia dell'emolisi sia del processo generale, troviamo perdite di azoto molto lievi o nulle affatto (casi 6-7): il bilancio poi diventa francamente positivo dopo ogni trasfusione, se si introducono nel calcolo dell'azoto anche le proteine contenute nel sangue trasfuso oltre a quelle del cibo.

In conclusione possiamo affermare che anche il ricambio proteico risente l'influenza diretta della trasfusione di sangue, rivelata dall'aumento dell'azoto urinario. La variazione in senso positivo o negativo del bilancio dell'azoto si dimostra in intimo rapporto con la condizione primitiva del ricambio proteico dell'organismo e con l'effetto prodotto dal nuovo sangue sulla crasi sanguigna e sulla malattia fondamentale dell'ospite. Gravi perdite di azoto, con esito negativo della trasfusione, si riconoscono nei processi morbosi ad azione nettamente distruttiva e sul sangue (emolisi) e sul metabolismo generale (proteolisi-tossi-infettiva); bilancio positivo, cioè ritenzione di proteine, si nota invece nei casi in cui la trasfusione produce un miglioramento, sia pure temporaneo, nello stato del sangue o per lo meno non soggiace all'immediata reazione distruttiva (emo-proteolitica) dell'organismo.

I nostri risultati mostrano gli effetti della trasfusione sul ricambio proteico sotto una luce parzialmente diversa dai recenti contributi di altri autori. Il Weicksel ha studiato sistematicamente l'argomento nel campo speciale dell'anemia perniciosa, determinando oltre l'azoto totale anche le varie

frazioni dell'azoto urinario. La conclusione d'insieme del suo studio dimostra il netto rapporto fra le modificazioni del ricambio azotato e lo stadio della malattia: bilancio positivo (compreso l'azoto iniettato) nei casi favorevoli, con esito in remissione; bilancio negativo nei casi di nessun beneficio.

Questo diverso comportamento ci interessa anche in confronto con le considerazioni che noi abbiamo esposto intorno ai rapporti fra la trasfusione e l'emolisi nell'anemia perniciosa, e dimostrerebbe ancora una volta una notevole analogia fra le curve dei due metabolismi. Qui osserviamo che lo studio del Weicksel riguarda non soltanto l'esito primo e diretto del sangue infuso, quanto l'influenza secondaria e generale sul decorso della malattia: ed infatti dalle tabelle si rileva che, nei casi favorevoli, il miglioramento nel bilancio dell'azoto si stabilisce soltanto dopo un primo periodo in cui la perdita si era nettamente accentuata come conseguenza della trasfusione.

In un lavoro precedente lo stesso autore aveva riconosciuto come effetto primo della trasfusione uno stimolo dei metabolismo generale, da interpretarsi come indice della distruzione del sangue infuso. Le nostre ricerche parlano appunto in questo senso, dimostrando una curva di iperazoturia la quale, come quella parallela del bilinogeno, si deve attribuire direttamente alla partecipazione del sangue infuso nel ricambio del sangue ospite. La successiva evoluzione del metabolismo proteico, ed eventualmente quella parallela dell'emolisi, potranno a loro volta rivelare in via biochimica l'influenza della trasfusione sul decorso della malattia sanguigna generale.

Sono molto scarse le ricerche sulle anemie secondarie. Qui pure il bilancio dell'azoto è in manifesto rapporto con la natura del processo e con l'effetto dell'intervento: negativo nei casi gravi, maligni, migliore invece in quelli favorevoli (Weicksel, Wildegans). Wildegans anzi, in accordo con Förster, Panum ecc. trova mutamenti minimi o nulli dell'azoto urinario dopo trasfusioni di quantità anche notevoli di sangue (800 cc.): si tratta di sindromi benigne, in cui il beneficio della terapia sanguigna riesce subito manifesto. Può darsi che in questi casi la tolleranza al sangue estraneo sia completa, mancando nell'ospite quelle attività emodistruttive che altre volte si esplica immediatamente sul nuovo apporto di globuli e di pigmento. Certo una prima accentuazione è molto frequente come risulta dalle ricerche nostre e del Weicksel: ed il parallelo con la bilinia è troppo chiaro, perchè si possa negare alla comparsa contemporanea dei due fenomeni il loro primo e più semplice significato.

Non possiamo accettare il concetto del Bürger, che vorrebbe riferire l'aumento dell'azoto urinario, quando si manifesta, soltanto alla comparsa di albuminuria o emoglobinuria come effetto della trasfusione: nelle nostre esperienze questi fatti non si sono mai verificati.

Il rapporto fra la trasfusione ed il bilancio dell'azoto offre un altro elemento di discussione tutto affatto speciale: le proteine del sangue estraneo intervengono nel ricambio proteico dell'organismo? È una questione ancora oscura, tuttavia in generale si ritiene che le albumine circolanti non servano direttamente al metabolismo organico, a differenza delle proteine alimentari che per concetto classico sono considerate l'unica fonte per il ricambio dell'azoto allo stato di equilibrio (Voit, Tiegerstet, Zoja, Rondoni). Che questo

sia, si può ammettere senza difficoltà finchè si considerano le proteine trattenute effettivamente nel siero e sopra tutto nei globuli del sangue circolante: ma quando avviene un atto di *distruzione*, un'emolisi a carico di una notevole massa dei globuli, noi ci domandiamo quale è il destino delle proteine ematiche, e se esse non seguano per parte loro il processo normale di digestione biochimica fino all'esito nell'urea e negli altri radicali semplici, in modo parallelo alla evoluzione del radicale pigmentario dall'ematina fino al bilinogeno.

Non si tratta — come già dicemmo — di una quantità trascurabile: i tre grammi di azoto totale contenuti in cento cc. di sangue corrispondono a circa gr. 18 % di proteine, tenuto conto della minima quantità di azoto non proteico: di questi soltanto gr. 3,5 sono rappresentati dalle albumine del siero (proteine del siero 7 %; cc. 100 di sangue contengono circa 54 cc. di plasma); il resto corrisponde alle proteine degli elementi figurati e cioè per la massima parte al componente proteico della molecola della emoglobina (globina).

Nei casi di emolisi spontanea, anche grave, si può pensare che la maggior parte delle proteine derivanti dalla distruzione del sangue non concorra all'eliminazione delle scorie azotate, forse perchè trattenuta dall'organismo — almeno in primo tempo — per i bisogni dell'emopoiesi: Decastello ed altri ammettono infatti che i prodotti del disfacimento globulare rappresentino lo stimolo per la rigenerazione sanguigna, secondo un concetto che aderisce ad un principio generale della fisiologia del ricambio.

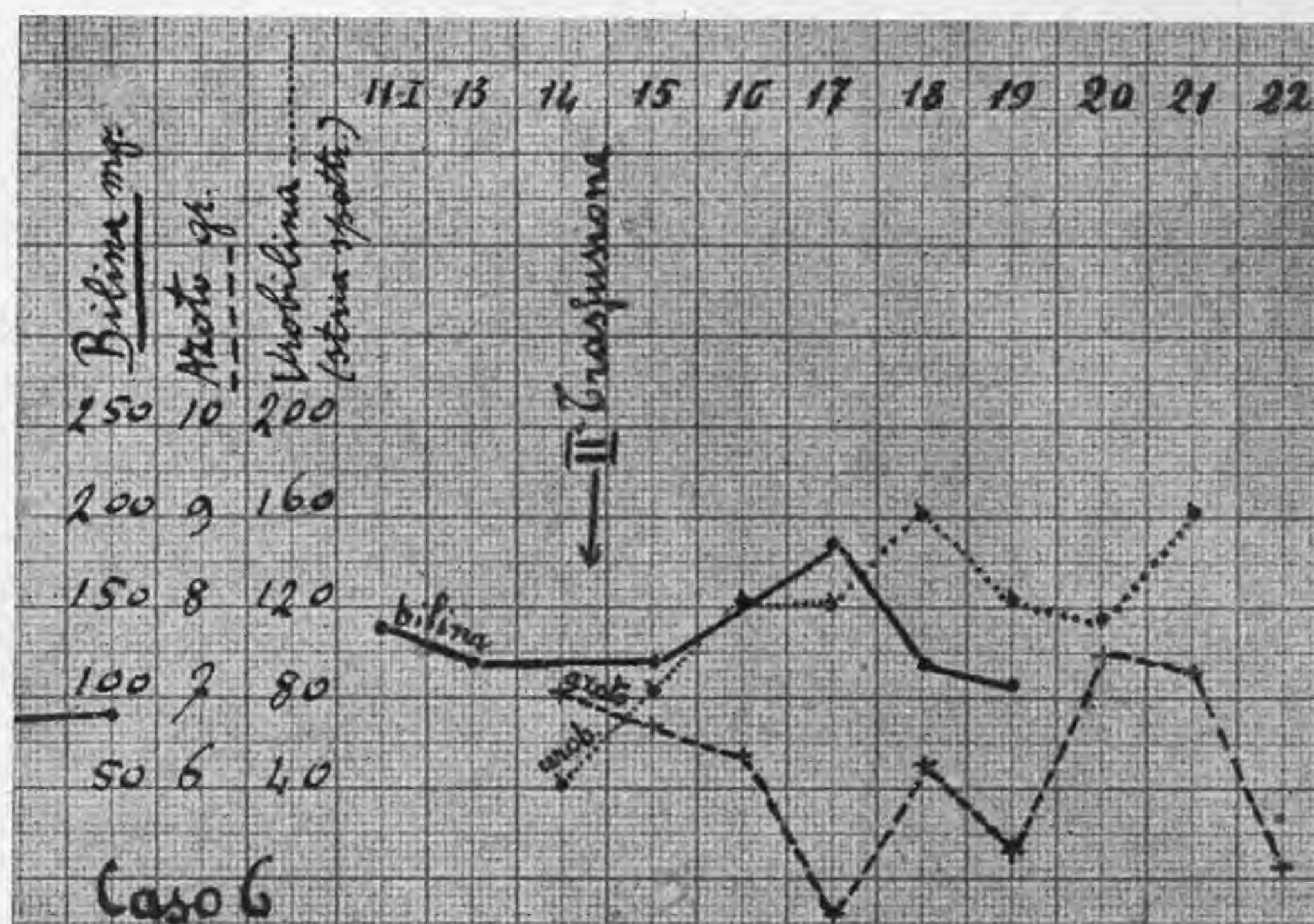
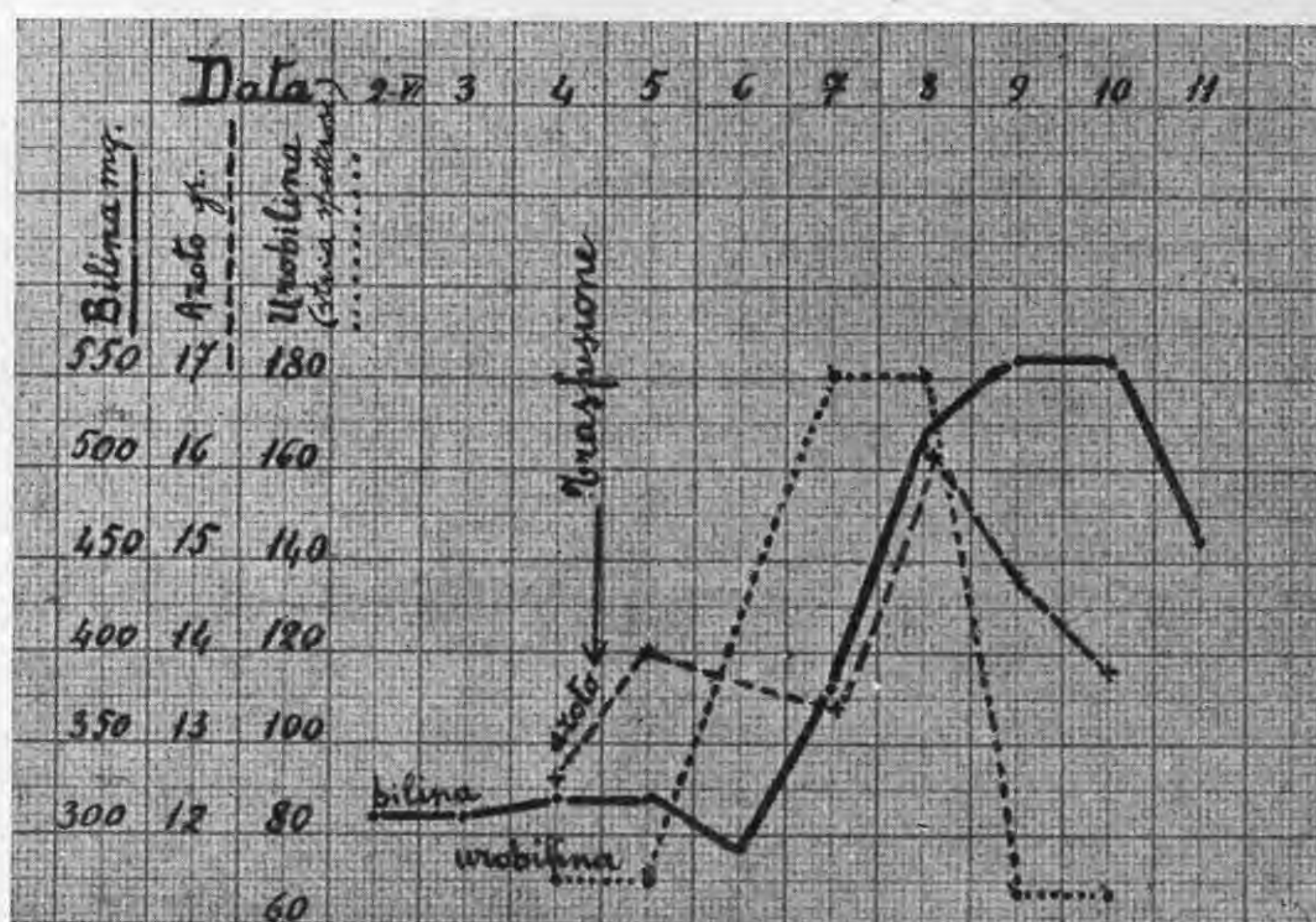
Certo il destino delle proteine ematiche non è per nulla conosciuto, ed a questo proposito può offrire qualche interesse la nostra osservazione che dimostra una perdita primitiva di azoto in tutte le forme di anemia più o meno emolitica studiate. L'argomento richiederebbe una ricerca sistematica, che tenesse conto sia del grado di emolisi, sia della malattia fondamentale.

Se però passiamo al caso della trasfusione, quando ad essa fa seguito un episodio di emolisi immediata a carico di un'aliquota notevole del sangue introdotto, possiamo dubitare a priori che anche il componente proteico subisca almeno in parte il processo distruttivo che già chiaramente si svolge a carico del nucleo pigmentario dell'emoglobina. A noi pare che la curva dell'azoto urinario, da noi riscontrata, non sia altrimenti interpretabile se non con questo concetto.

È lecito perciò ammettere che, ad emolisi avvenuta, una porzione almeno delle proteine sanguigne partecipi al metabolismo generale dell'azoto. Se invece il sangue trasfuso resta tollerato dall'organismo, non vi è ragione di pensare ad una digestione delle proteine globulari, e solo le albumine del siero potrebbero concorrere all'aumento dell'azoto urinario (Weicksel).

In pratica sono quesiti difficili a risolversi. Se ammettiamo con Wildegans, Förster, Panum, che le albumine del sangue, anche di quello trasfuso, restino affatto estranee al metabolismo generale, dobbiamo concludere sulla nostra esperienza che perfino nei casi ad esito relativamente favorevole il bilancio dell'azoto venga in un primo tempo peggiorato per una perdita di proteine organiche: per esempio nei nostri casi 6 e 7, l'esclusione dell'azoto

del sangue infuso dal calcolo porterebbe come conseguenza quasi sempre un bilancio in perdita.

Noi crediamo che in realtà il primo effetto della trasfusione sull'azoturia sia da considerarsi in rapporto diretto con le proteine del nuovo sangue, e tanto con quelle del siero, quanto con quelle provenienti dall'emolisi, talora lieve ma quasi mai mancante, che rappresenta l'esito più caratteristico dell'intervento.

La discussione sui due elementi del ricambio studiati, ha dimostrato per ciascuno di essi un insieme di variazioni che offrono molti punti a comune: ne deriva una conclusione di insieme relativamente concorde intorno alle conseguenze della trasfusione sul ricambio pigmentario ed azotato. Nelle due grafiche seguenti riportiamo 2 esempi tipici: una spiccata reazione emopro-

teolitica (caso 1°: bilancio negativo di Hb e di N), ed un caso di scarsa reazione a carico sia del pigmento sia delle proteine (caso 6° trasf.).

Ripetiamo però che il rapporto tra i due prodotti del metabolismo non è di ordine semplice nè diretto, per quanto le curve di eliminazione si svolgano spesso in modo parallelo per ritmo e talora anche per misura.

In realtà il processo biochimico è profondamente diverso fra l'uno e l'altro elemento: il ricambio delle proteine offre l'esempio più tipico di un atto di disgregazione, di vera digestione chimica, che da grosse molecole complesse conduce a piccoli residui facilmente eliminabili; nell'altro caso invece il nucleo pigmentario, una volta privato dell'atomo di ferro, viene sottoposto ad un processo progressivo di riduzione che si svolge in parte nel tubo digerente e decorre senza scissione nella compagine della molecola, come dimostra l'equivalenza ponderale fra la molecola dell'ematina e quella del bilinogeno.

Ma la differenza più importante si deve vedere nel rapporto dei due processi biochimici con il metabolismo generale. Il bilinogeno rappresenta il derivato unico e caratteristico del pigmento sanguigno: non così invece i corpi azotati che compaiono negli escreti come espressione del ricambio totale delle proteine organiche. Si capisce che l'azoto non possa valere di per sè solo come indice del ricambio del sangue, rappresentando invece il più sicuro esponente del ricambio generale dell'organismo. Più che lo stato della crasi sanguigna, esso ci rivela la condizione attiva creata nel ricambio del soggetto dall'influenza della malattia fondamentale.

Anche nel caso speciale della trasfusione, il significato dell'azoturia e delle variazioni del bilancio dell'azoto consiste appunto nel rivelare la fisionomia caratteristica non tanto della anemia in sè, quanto del processo morboso in toto, dimostrando sotto questo aspetto il diverso destino del sangue infuso e la reazione dell'organismo.

In ogni modo lo studio parallelo dei due elementi è l'unico criterio sperimentale che permetta di riconoscere nel loro insieme i rapporti attivi fra il sangue trasfuso da una parte e l'organismo dall'altra, affetto dalla doppia condizione morbosa a carico della crasi del sangue e dello stato generale.

L'esito ultimo della trasfusione nelle emopatie, una volta superati i primi effetti riferibili alla presenza del nuovo sangue ed alla sua metamorfosi biochimica, non può in ogni modo dipendere dalla nuova massa di tessuto funzionante, ma si dimostra in rapporto con la reazione attiva del sistema emopoietico e dell'organismo in generale.

BIBLIOGRAFIA.

Ashby. Arch. of Int. Med., vol. 35, IV-V, 1925
Bürger. Therap. Halbmonatsschr., 1921.
Descatello. Citato da Eppinger. Die Hepato-lienalen Erkrankung.
Denecke. Münch. med. Woch., n. 23, 1926.
Förster. Citato da Wildegans.
Greppi. Haematologica, vol. VIII, f. III, 1927.
Id. *I valori normali del ricambio emoglobinico. L'indice emolitico.* Cappelli, Bologna, 1926.
Id. *Splenomegalia emolitica perniciosiforme.* Policlinico. Sez. med., 1927.
Greppi e Ratti. (In corso di pubblicazione). Policlinico, Sez. med., 1928.

GÖRL. Deut. Arch. Clin. Med., Bd. 151, 1926.
HAMMARSTEN. Handbuch d. Biochemie
KÜHL. Zeitsch. f. ges. exper. Mediz., Bd. 45, 1925.
PANUM. Citato da WILDEGANS.
RONDONI. *Elementi di Biochimica.* UTET, 1925.
ROLLESTON. Brit. Med. Journ., 1926, 34-36.
SMID. Med. Klin., 1927, n. 23.
VOIT. Citato da ZOJA.
WEICHSEL. Zeit. Klin. Med., 102, 1925.
ID. Ibid., 105-3/4, 1927.
WILDEGANS. Arch. f. Clin. Chir., B. 139, p. 135, e Klin. Woch., 1926.
ZOJA. Giornale del medico pratico, 1921.
ID. Atti del Congresso di Medicina interna, 1908.
ZUCCOLA. Policlinico, Sez. med., 1923, n. 5.

III.

ISTITUTO DI MATERIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI.
Diretto dal Prof. PIO MARFORI

Ricerche farmacologiche e cliniche di chemioterapia iodo-arsenobenzolica

per il dott. ANTONIO RISI.

Sulle diverse applicazioni terapeutiche dello iodo vi è una ricca ed estesa letteratura; parimenti si può dire sulle diverse combinazioni di esso nell'impiego della medicina pratica. Non mi occuperò dei numerosi studi fatti e fondati sia sulle proprietà fisiche e chimiche, sia sulla maggiore o minore attività dei composti iodici sotto forma di sali facilmente dissociabili, sia che riguardino le azioni farmaco-dinamiche dello iodo organico.

Io, seguendo l'indirizzo del prof. Finger dell'Università di Vienna, ho creduto di portare un contributo alla terapia antiluetica servendomi dello iodo in associazione col neosalvarsan. È noto che, il prof. Finger, da anni, va eseguendo nella sua Clinica la cura antisifilitica col Mirion (1), che è un preparato iodo-organico colloidale a contenuto di 1.7 % di iodo, intercalato con neosalvarsan; iniettando quello per via ipodermica e l'arsenobenzolo per via endovenosa.

Nelle mie esperienze, in osservazioni sui malati, mi sono servito di una soluzione così costituita:

Esaiodina (2)	cgr.	1
Neosalvarsan	»	10
Acqua distillata	cc.	10

(1) Fa praticare una serie di 5 iniezioni, eseguite ogni due giorni, ed a capo delle 5 iniezioni di Mirion per via ipodermica, una di neosalvarsan; poi una serie di 5 iniezioni di Mirion a cui segue un'altra di 914. Di modo che, egli fa in tutto 6 iniezioni di neosalvarsan intercalate ognuna da una serie di cinque iniezioni di Mirion.

(2) $(C \cdot H_2)^6$ N_4 H I, sin. di monoiodidrato di esametilentramina contenente il 47.38 % di iodo.

Ne ho studiato, poi, la purezza ed inalterabilità, specie per quanto riguarda l'arsenobenzolo, e quindi ho considerato la eliminazione e la tossicità nei diversi impieghi clinici.

Modificando il sistema Finger, mi sono servito della soluzione suddetta inoculandola direttamente per via endovenosa. A questo fine, ho avuto presente gli studi del Mend e Klemperer in Germania, del Ravaut in Francia, del Cattaneo e dello Spolverini in Italia, senza perdere di mira le osservazioni del Datner.

Ho infine voluto riprodurre biologicamente la sifilide sperimentale in animali recettivi servendomi della via intrascrotale dei conigli con virus del prof. Truffi, fornito dal prof. Silberschmidt dell'Università di Zurigo con tecnica mia personale (1).

Per ultimo, dopo aver impiegato la mia soluzione nella cura delle orchiti sifilitiche nei conigli, e poi nei soggetti sicuramente luetici, che formano la casistica finale di questo lavoro, ho tratto le conclusioni più favorevoli per il nuovo contributo apportato alla terapia antiluetica. E non essendomi circoscritto soltanto nel campo della sifilopatia, ho esteso l'impiego della soluzione anche ai diversi casi clinici capitati sotto la mia osservazione, che richiedevano un'abbondante cura iodica-arsenicale.

Dal complesso di questo non facile lavoro, il Kyrle e Plamner che studiarono nella Clinica del Finger la superiorià dell'iodo col neosalvarsan su qualunque terapia mercuriale (oltre 1000 casi) hanno trovato conferma negli esperimenti del sottoscritto.

ESPERIMENTI.

Ricerche del sangue in vitro.

Ho prelevato dalla vena mediana basilica del mio braccio un quantitativo di 10 cc. di sangue che rapidamente ho utilizzato come appresso. In due provette bene sterili, contenenti ciascuna circa 5 cc. di soluzione, ho aggiunto dieci gocce di sangue. Dopo leggera emulsione, una provetta bene preservata asetticamente l'ho tenuta in riposo per ventiquattro ore, ed un'altra, mi è servita per l'osservazione microscopica. Il risultato è stato il seguente: inalterabilità degli eritrociti, assenza di qualsiasi precipitazione, formula leucocitaria immutata. Da ciò, ho desunta la conclusione che, il contatto diretto tra medicinale e sangue non altera nè modifica punto la costituzione citologica di quest'ultimo.

Le stesse conclusioni ho desunto dopo 24 ore, osservando la seconda provetta; per cui, ai risultati dianzi accennati posso aggiungere che la soluzione combinata col sangue in vitro, dopo 24 ore non altera la natura del sangue stesso.

Ho versato 6 goccie di sangue di coniglio in una provetta contenente 2 cc. di liquido fisiologico e la stessa quantità di sangue in un'altra provetta contenente 2 cc. della mia soluzione. In momenti differenti, ho allestito pre-

(1) Riforma medica, anno XLI, n. 18, 1925.

parati microscopici delle due miscele ed ho notato sempre che, come pel sangue sciolto nel liquido fisiologico non si notava alterazione di sorta, avveniva lo stesso pel sangue disciolto nella mia soluzione. Ho enumerato poi con l'apparecchio del Toma Zeiss i corpuscoli rossi contenuti in un cc. di sangue di coniglio (5,850,000); indi ho iniettato nella marginale esterna dell'orecchio dell'animale 2 cc. della soluzione e, dopo 2 ore, ho riscontrato i corpuscoli rossi inalterati anche nel numero.

La formula leucocitaria è rimasta invariata all'infuori di una leggera eosinofilia.

Stabilito così che il tipo della mia soluzione presentava tutta la garenzia della purezza e della stabilità, son passato all'impiego della stessa, prima negli animali, nei quali ho riprodotta la sifilide sperimentale (Risi) e poi direttamente nell'uomo.

Esperimenti biologici.

Prescelti tre conigli maschi del peso medio di millecinquecento grammi ognuno, ho iniettato nella regione scrotale il virus di un altro coniglio datore (stipite Truffi) previa amputazione del testicolo con orchite specifica (Silberschmidt) ed emulsione di esso con soluzione fisiologica all'1 %. Mi sono sincerato anzitutto della positività del virus con apposite osservazioni al paraboloide in campo oscuro; indi, con tecnica personale, ho proceduto all'innesto fertile.

Il quantitativo del virus per ogni animale è stato di 2 cc. e le regole dell'asepsi e dell'antisepsi sono state osservate rigorosamente. Intanto, ho tenuto in gabbie separate i conigli e non li ho risparmiati della visita quotidiana. Ma dopo solo 34 giorni per il primo coniglio e 36 per il secondo, si è cominciato a formare nel punto della inoculazione un'orchite indurita specifica a consistenza lignea. Il volume è andato giornalmente aumentando fino a raggiungere la grandezza di un uovo di piccione e ciò, verso il 50° giorno. Nel terzo coniglio non si è avuto attecchimento del virus. Ben convinto che i noduli cirrotici scrotali non potevano essere che sifilitici (R. W. Hecht; Sachs-Georgi; Meinicke, tutte positive) ho proceduto agli esperimenti della mia soluzione sugli stessi animali. Ne ho controllato il peso e questo è apparso diminuito soltanto di poco più di cento grammi per coniglio. Allora, senza aspettare che le orchiti sifilitiche passassero nella fase di ulcerazione, ho adoperato un coniglio come controllo ed un altro per l'impiego del medicamento. Infatti, servendomi sempre della marginale esterna dell'orecchio, a giorni alterni, ho iniettato una fiala di 2 cc. alla volta della mia soluzione. Questo sistema è durato per venti giorni (con 10 iniezioni) e, durante questo tempo, si sono fatte diverse ricerche tanto sulle urine, quanto sulle feci. Dalle osservazioni si è notato che non vi è stata comparsa di albumina e di cilindri renali, non diarrea o scibali fecali, non diminuzione di peso nè di appetito

da parte dell'animale. E, una particolare ricerca si è fatta per l'iodo nelle urine in dosaggio con la formula seguente:

$$x = \frac{(n + n.\ 10 \times 0{,}0127)}{6}$$

Ebbene, soltanto dopo la seconda iniezione, e cioè al quarto giorno, si è avuto la comparsa delle prime tracce di iodo, tanto debole, da non potersi calcolare che con l'aiuto di una soluzione d'iposolfito di sodio N % operante in presenza di amido recentemente preparato.

Intanto, l'orchite che era della grandezza di un uovo di piccione si è andata riducendo fino a quella di poco più di un cece, e al contrario, il secondo coniglio che era stato tenuto in osservazione come controllo, ha presentato l'ulcerazione quasi totale della sua orchite. Il peso è restato invariato. Ho ripetuto diverse volte la R. W. su di entrambi gli animali ed ho notato che, mentre il primo dava un risultato chiaramente negativo, il secondo si mostrava positivo forte. Sicchè, possiamo concludere che la mia soluzione, somministrata in conigli sicuramente sifilitici con lesione sperimentale nella regione scrotale può risolverla a capo di circa venti giorni, dando per risultato la Wassermann negativa. E che inoltre, si manifesta tollerabile dal punto di vista locale e generale da non far risentire alcuna alterazione renale nè del tubo gastro-enterico; che infine, non perturba l'equilibrio organico con alterazioni di peso e diminuzione di appetito. Una certa lipotropia del composto (lentezza di eliminazione) permette un'intima fissazione del metalloide realizzando così una propria saturazione organica.

CONCLUSIONE.

Dalle lunghe e non facili ricerche di questo lavoro, dai diversi esperimenti sull'animale e poi sull'uomo si possono trarre le seguenti conclusioni:

1) La soluzione composta di iodo-organico e neosalvarsan, a dose unica, senza progressione posologica, contrariamente all'antico concetto di Ehrlich mirante alla *sterilisans magna,* può essere utilizzata per via diretta endovenosa senza inconvenienti.

2) Che la soluzione iodo-organica e neosalvarsan conferma le risultanze del prof. Finger sull'utilità dell'iodo in associazione al 914 nella cura antisifilitica; ma, mentre egli usa la via ipodermica per l'iodo, noi abbiamo prescelto la via endovenosa utilizzando un unico preparato.

3) Che la durata di cura col sistema da noi esposto è più breve, perchè più brevi sono le distanze di tempo da una inoculazione all'altra.

4) Che la tollerabilità del preparato è scevra da reazioni nitritoidi, Herxheimer, da ittero, ematuria, albuminuria, febbre, eritemi, ecc.

5) Che la R. W. è negativa dopo venti iniezioni.

6) Che la sterilizzazione dell'organismo umano dopo l'uso della soluzione iodo-organica e neosalvarsan è lenta, ma più sistematica per la brevità di tempo che intercede tra una inoculazione e l'altra. Sicchè, le grandi dosi, che espongono a seri pericoli, possono ridursi a piccole, abbreviando il tempo ed aumentando il numero delle iniezioni, che trovano più spiccata l'attività per l'associazione dell'iodo con l'arsenobenzolo.

7) Che l'iodo aumenta l'indice chemioterapico dell'arsenobenzolo.

P. S. — All'illustre prof. Pio Marfori, il quale mi è stato largo di consigli e di aiuto sento il dovere di esternare pubblicamente un caloroso omaggio di ringraziamento.

BIBLIOGRAFIA

Risi A. *Nuovi risultati nella sifilide sperimentale e sulla terapia bismutica.* Riforma medica, n. 18, 1925.

Leonardo L. C. British Medical Journal, 30 agosto 1919.

Poulard. Presse médic., 15 nov. 1917 e 9 giugno 1920.

Minett M. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 3 dic. 1920.

Fournier e Guénot. Presse médic., 1 ott. 1919.

Leredde. Soc. Franc di dermatologia e sifilografia, 11 marzo 1920

Dambry-Marre. Gazette des Hôpit., 27-1-1921.

Aragao. Brazil Medico, 27-11-1917.

Società Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche, 7-6-1912.

Schweitzerische Rundschn. Sur Medizin, Losanna, n. 11, 1919.

Centanni. *Trattato di Immunologia.* Soc. ed. Libr., 1921.

Ehrlich-Hata. *Chemioterapia sperimentale delle spirillosi.* Soc. Ed. Naz., 1911.

Ravant. *Un caso di tricofizia guarito coll'iniezione endovenosa di iodo.* Ananli di Dermatologia e di Sif., 1921.

Campana. *Morbi sifilitici e venerei.* Un. Tip.-Ed. Torinese, 1906.

Bosellini, Cappelli, Mantegazza, U. Pasini, Radaeli, Truffi, Castiglioni, Ganassini Rassegna Clinica Scientifica, Milano, 15 aprile 1927.

Marfori P. *Trattato di farmacologia e terapia.* Libr. E. Pierro, Napoli, 1922.

Levaditi e Navarro-Martin. *Action préventive et curative dans la siphylis du dérivè de l'acide oyaminophény larsinique.* C. R. S. Sciences, 17, 3 et., 22-5-1922.

De Favento. *Considerazioni su di un caso di morte per neosalvarsan.* Giorn. Ital. delle mal. veneree e della pelle, vol. LXIV, 1923.

Bimionercu. *Étude clinique sur l'ictère syphilitique.* Presse méd., 1903, pag. 709.

Spillmann. *Un cas d'intossication arsénicale à la suite de deux injections intraveineuses de néosalvarsan.* A. Di Des, 1914-15.

Cattaneo. *Sulla cura della sicosi tricofitica con soluzioni jodiche per via endovenosa.* Giorn. Ital. delle malattie veneree, op. cit.

Gliont G. *Contributo alla casistica ed alla patogenesi della morte d'arsenobenzolo.* Riforma medica, 30-7-1926.

Beneassai C. *Morte da neosalvarsan.* Ibid., 11-4-1927.

Rebaudi U. *Sul valore curativo di alcuni preparati di arsenobenzolici attivati chemioterapicamente (neusillbersalvarsan, neargirolo, neobiolo).* Giorn. Ital

Spolverini. Policlinico, vol. VII, 1900; vol. VIII, 1901.

Danila e Stroe. *Sur la spirochétose du lapin.* Soc. Rom. Biol. Gen., 1923, in C. R. Soc. Biolog., t. LXXXVIII, pag. 892 (d. b. I. P.).

Jeanselme E. e Domaret M. *Recherches expérimentales sur une nouvelle préparation organo-arsénicale injectable par voie intramuscolaire.* Académie de Méd., Paris, 2-11-1921.

Klemperer. Berlin R. W., S. 2293, 1908.

IV.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA
diretto dal prof. L. SABBATANI.

Dei veicoli usati per le iniezioni di calomelano.

Dott. MARIANO MESSINI.

Le iniezioni di calomelano rappresentano tutt'ora una delle forme più energiche e più attive della terapia mercuriale, ma non tutte le sostanze usate come veicolo del calomelano posseggono quei requisiti necessari affinchè l'azione farmacologica del medicamento iniettato nei tessuti si esplichi in maniera perfetta.

Il menstruo adoperato da Scarenzio (1) nel 1864 per l'iniezione sottocutanea di calomelano fu la glicerina, sostituita poi dalla soluzione di gomma arabica. La soluzione gommosa fu usata in seguito da Watraszewski (2), Mibelli (3). Nel 1870 il Mora (4) usò una sospensione di calomelano in olio di mandorle dolci, ma le iniezioni praticate con questo menstruo erano costantemente seguite da ascessi. Il Mora si servì allora di semplice acqua distillata imitato più tardi da Formenti (5), Tacke (6), Petrini (7), Neisser (8). Kopp e Chotzen (9), usarono in seguito soluzioni di cloruro di sodio con aggiunta di gomma arabica allo scopo di accelerare la trasformazione del calomelano in sale solubile (il che sarebbe inutile in quanto è proprio un vantaggio del calomelano quello di essere assorbito lentamente anche se sospeso in veicolo acquoso e di esercitare progressivamente la sua azione terapeutica), e di mantenere libera da microrganismi la sospensione (il che sarebbe stato utile) per la presenza di piccole quantità di sublimato; ma ciò deve ritenersi errato in quanto anche recentemente è stato dimostrato che il calomelano non si modifica affatto per la presenza di cloruro di sodio (Benigni (10)).

Il Balzer (11) nel 1886 consigliato dal farmacista Barenne introdusse l'uso dell'olio di vasellina sostanza che ben presto fu largamente usata ed è tutt'ora, purtroppo, da molti preferita agli altri eccipienti del calomelano. Nello stesso anno il Neisser (12) usò l'olio di oliva. Lang (13), usò una miscela di olio di oliva e lanolina. Nel 1907 Endlitz, Lafay e Levy-Bing (14) usarono una miscela di lanolina canforata e olio di vasellina canforato; consigliarono inoltre di aspirare nella siringa al momento dell'iniezione oltre alla sospensione di calomelano, 1/2 cmc. di sublimato all'1 % allo scopo, dicevano essi, di portare nei tessuti con poca quantità di questa soluzione anche i residui di calomelano rimasti aderenti alle pareti della siringa. Non si capisce bene da qual ragione mossi usarono una preparazione molto complicata che era da condannarsi per le stesse ragioni per cui erano state abbandonate le iniezioni di sublimato.

Il Duret (15), nel 1919, attribuì il dolore a dissociazione del calomelano in mercurio finemente diviso e in acido cloridrico; consigliò perciò una preparazione contenente carbonato di magnesio al fine di saturare l'acido cloridrico dissociato. L'ipotesi del Duret è del tutto fantastica per sè stessa ed impossibile nell'ambiente alcalino dei tessuti; inoltre è stato dimostrato che il mercurio metallico immesso nei tessuti non ha azione irritativa ma che questa è da riferirsi invece all'ione mercurico (Sabbatani (16))

Molto vasta è stata l'applicazione terapeutica del calomelano per iniezione: grande quindi fu l'esperienza clinica, numerosi i lavori sperimentali ed estesissima la letteratura sull'argomento: tuttavia le sostanze oggidì usate come eccipienti del calomelano sono le stesse di mezzo secolo addietro e cioè, fondamentalmente, l'olio di vasellina, la soluzione acquosa di gomma arabica, l'olio di olive e di mandorle. Alcuni recenti prodotti specializzati sono costituiti a base di glicerina, sostanza che non è così innocua come generalmente si crede. (Simon (17)). Di altre preparazioni di calomelano del commercio non essendo nota la formula di preparazione non è possibile fare un giudizio adeguato.

La soluzione di gomma arabica come eccipiente del calomelano presenta l'inconveniente di dare una sospensione poco stabile. Lo Scarenzio stesso che nel 1864 usava appunto la soluzione gommosa diceva che «per quanto si faccia, il calomelano precipita, si addensa e si fissa al fondo del recipiente, donde bisogna smuoverlo con una piccola tenta e sottoporlo ad un forte e prolungato scuotimento per sospenderlo momentaneamente». Ne deriva che il medicamento non può essere nè aspirato tutto sulla siringa nè tutto iniettato nei tessuti. Anche le sospensioni in olio di vasellina e in olii vegetali posseggono questo grave inconveniente. Così Ullmann (18) ha dimostrato che nelle sospensioni in olio di vasellina gli strati superficiali del liquido perdono in 5 minuti il 90 % del loro contenuto in calomelano.

Uno dei requisiti fondamentali di un liquido menstruo del calomelano è certamente quello di essere facilmente assorbito; orbene, è oggidì generalmente ammesso che l'olio di vasellina iniettato nei tessuti non viene affatto assorbito. Se consideriamo la struttura chimica di questa sostanza possiamo renderci ragione di questo fatto. L'olio di vasellina o paraffina liquida è costituito infatti, come è noto, da una miscela di idrocarburi elevati della serie metanica; la caratteristica fondamentale di questi idrocarburi, la cui formula generale è rappresentata da $C_n H_{2n} + 2$ è la grande inattività chimica; sono cioè sostanze inerti che non hanno alcuna funzione, onde il nome di paraffina (parum affinis). Non reagiscono nè con gli acidi nè con gli alcali; gli stessi acidi solforico e nitrico concentrati non hanno su di essi nessuna azione. Si comprende quindi come l'olio di vasellina non potendo reagire coi liquidi dei tessuti nè essendo in essi solubile non venga assorbito. La possibilità di un assorbimento meccanico mediante la fagocitosi non è dimostrata per ora: rappresenterebbe d'altro canto un mezzo di trasporto in parti più lontane dell'organismo della sostanza iniettata ma non ancora una sua distruzione od eliminazione. Analogamente poi a quanto è stato dimostrato

sperimentalmente per il catrame (da cui derivano gli idrocarburi aromatici i quali talora sono contenuti nei petroli) l'olio di vasellina può esercitare sull'organismo l'insorgenza di processi che hanno tutta l'apparenza di neoplasmi (vasellinomi) (*).

A differenza dell'olio di vasellina gli olii vegetali iniettati nei tessuti vengono assorbiti dall'organismo. Tuttavia il Winternitz dimostrò come l'assorbimento dell'olio di oliva sia straordinariamente lento. Analoga dimostrazione hanno dato Mook e Wander (22), Magaggi (23) e Rominger (24) (**). Alcuni autori sostengono infine che anche gli olii vegetali possono dar luogo a neoproduzioni scleroconnettivali analoghe ai vasellinomi. (Nicolas, Lovis, Bonnamour, Policard). Ma ciò potrebbe essere ascritto anche a osservazioni inesatte o all'uso di preparati non puri.

Da quanto ho esposto appare evidente come se non è opportuno servirsi degli olii vegetali come veicolo del calomelano, è veramente dannoso usare allo stesso scopo l'olio di vasellina.

Per diminuire il dolore locale che provoca costantemente l'iniezione di calomelano furono usate diverse sostanze. Così fu consigliata l'aggiunta di guaiacolo, di canfora (Darier), di ortoformio (Danlos-Lamouroux), di morfina (Hansen), di cloridrato di cocaina (Mandelbaum, Blondel, Morel Lavallée), di cocaina e morfina (Tacke).

L'aggiunta di sostanze allo scopo di attenuare il dolore non può avere che una efficacia limitata inquantochè è evidente che dette sostanze essendo rapidamente trasformate o assorbite non servono che ad attenuare il dolore immediato provocato dall'iniezione, che non è superiore a quello che si ha in seguito alla iniezione nei tessuti di un qualsiasi altro medicamento. L'azione analgesica può difficilmente esplicarsi contro il dolore che insorge dopo 24-48 ore dall'iniezione, che raggiunge il massimo verso il terzo, quarto giorno e che persiste spesso sino all'ottavo giorno.

Io ho potuto rilevare che negli animali da esperimento uccisi dopo 6-12 ore dall'iniezione sottocutanea di guaiacolo in soluzione oleosa non si avverte nel punto d'iniezione l'odore caratteristico della sostanza iniettata, nè questa è dimostrabile con reazioni chimiche.

L'aggiunta di alcaloidi allo scopo di attenuare il dolore deve ritenersi di dubbia efficacia per le note reazioni dei sali di mercurio che sono reattivi generali precipitanti degli alcaloidi (Pesci (26)). Riguardo all'ortoformio è stato dimostrato come esso sia dannoso in quanto esercita una forte azione irritante e può dar luogo anche a fatti di intossicazione (Epstein (27)), Sprecher (28)).

(*) Un contributo clinico e sperimentale alla conoscenza dei vasellinomi portarono: Jacob e Faure-Frement, che per primi li descrissero nel 1907, Letulle, Baccarani, Vissani, Cantieri, Ascarelli, Busacchi (19), Benedetti (20), Cignozzi (21).

(**) Un recente studio di Binet L. e Binet H. (25) contiene una estesa bibliografia dell'argomento e dimostra chiaramente, in base anche a ricerche microscopiche, quale sia il comportamento degli olii vegetali iniettati nei tessuti.

L'aggiunta pertanto di sostanze allo scopo di attenuare il dolore se talora è dannosa nella maggior parte dei casi non appare giustificata ad una critica farmacologica precisa.

Non mi consta che sia stato finora eseguito uno studio sistematico delle caratteristiche fisico-chimiche dei menstrui usati per le iniezioni di calomelano. Mi sono occupato pertanto dell'argomento partendo dal concetto che un liquido da usarsi come veicolo del calomelano per iniezioni debba possedere fondamentalmente i seguenti requisiti:

1) permetta la stabilità maggiore possibile della sospensione di calomelano;

2) non si alteri col tempo e non reagisca col sale mercuroso;

3) non eserciti azione irritativa sui tessuti;

4) sia facilmente assorbito.

Ed è proprio in base a questo concetto che avendo eseguito un'altra serie di ricerche allo scopo di studiare quale fosse il veicolo più adatto a mantenere in sospensione il calomelano riscontrai che esso è rappresentato dalla soluzione acquosa di agar-agar al 0,1 % (29). Nel presente lavoro ho cercato anzitutto di determinare se e come i veicoli del calomelano possono ostacolare le reazioni chimiche che debbono avvenire fra i liquidi dell'organismo e il medicamento iniettato nei tessuti. Ho cercato poi di mettere in rilievo le proprietà fisico-chimiche dei vari menstrui.

Ho eseguito anzitutto esperienze in vitro allo scopo di determinare la sensibilità di reazione tra calomelano e joduro di potassio in relazione al veicolo nel quale il calomelano è sospeso; mi sono servito di tre diverse sospensioni, di uso corrente nella pratica medica, aventi la seguente formula:

1)	Calomelano	g. 0,10
	acqua distillata	cc. 1
	gomma arab.	1 %
2)	Calomelano	g. 0,10
	olio di vasel. ster.	cc. 1
3)	Calomelano	g. 0,10
	olio di oliva ster.	cc. 1

A ciascuna delle dette sospensioni versate in tubi di saggio aggiungevo 10 cc. di una soluzione di joduro di potassio a varie diluizioni. Agitavo ciascuna provetta segnando con un cronometro il tempo che intercedeva fra la mescolanza dei due liquidi e il momento in cui compariva la colorazione gialla dell'joduro di mercurio: mantenevo agitati in questo intervallo di tempo i liquidi. I risultati di questa esperienza sono riassunti nella tabella I.

Da essi si vede come la velocità di reazione tra HgCl e KJ sia rapida in presenza della soluzione gommosa, subisca un ritardo lieve in presenza di olio di vasellina e un ritardo notevole in presenza di olio di oliva. Questo fatto deve essere interpretato nel senso che se il calomelano è sospeso

TABELLA I.

Sensibilità di reazione tra KJ e Hg Cl, in vitro, a seconda del veicolo.

Numero	Concentrazione della soluzione di K J in g. n. mol. per L. (c.c. 10)	L'osservazione fu fatta dopo:	Intensità della reazione con:		
			Hg Cl 0,10 Ac. distill. c.c. 1 gomma arab. 1 %	Hg Cl 0,10 olio di vasel. c.c. 1	Hg Cl 0,10 olio di oliva c.c. 1
1	0,000025	5″	R. Negativa	R. Negativa	R. Negativa
		10′	»	»	»
		1 h.	»	»	»
2	0,000033	5″	R. Lieve	R. Negativa	R. Negativa
		10′	»	R. Lievissima	»
		1 h.	»	»	»
3	0,000041	5″	R. Lieve	R. Negativa	R Negativa
		10′	R. Evidente	R. Lievissima	»
		1 h.	»	R. Lieve	R. Lievissima
4	0,000050	5″	R. Evidente	R. Negativa	R. Negativa
		10′	»	R. Evidente	R. Lievissima
		1 h.	»	»	»
5	0,000500	5″	R. Intensa	R. Lieve	R. Negativa
		10′	»	R. Evidente	R. Lievissima
		1 h.	»	R. Intensa	R. Lieve
6	0,005000	5″	R. Intensa	R. Evidente	R. Negativa
		10′	»	R. Intensa	R. Lieve
		1 h.	»	»	R. Evidente

in un liquido acquoso, facilmente può venire a contatto colla soluzione acquosa di KJ e la reazione è immediata, se invece è sospeso in un liquido non miscibile con acqua il contatto col KJ sarà difficile e la reazione comparirà lenta. Analogamente colle iniezioni negli animali o nell'uomo quando il calomelano è sospeso in un liquido acquoso il contatto coi reattivi che incontra nei liquidi acquosi dell'organismo sarà immediato e l'assorbimento facile: quando il calomelano è in sospensione in un liquido non miscibile coi liquidi ambienti dei tessuti meno facilmente potrà subire quelle trasformazioni chimiche che ne permettono l'assorbimento.

Nelle esperienze infatti che ho eseguito sull'animale ho ottenuto risultati conformi a questa conclusione.

Iniettavo in un coniglio, in corrispondenza dei fianchi e in tre zone diverse, ciascuna delle tre diverse sospensioni di calomelano e, contemporaneamente, somministravo per via gastrica, una soluzione di joduro di potassio. Dopo un'ora uccidevo l'animale per dissanguamento ed esaminavo il sottocu

TABELLA II.

Sensibilità di reazione tra KJ e Hg Cl in relazione al menstruo nel quale è sospeso l'Hg Cl iniettato contemporaneamente alla somministrazione per via gastrica di KJ.

Numero	Coniglio di chilogr.	K J in g.	K J in g. per Kg. di peso corporeo	L'osservazione fu fatta dopo ore:	Intensità di reazione nel punto ove è stato iniettato 1 decigr. di:		
					Hg Cl 0,10 Ac. distillata c.c. 1 gomma arab. 1%	Hg Cl 0,10 olio di vas l. c.c. 1	Hg Cl 0,10 olio di oliva c.c. 1
1	1.150	0,50	0,430	1	R. Intensa	R. Evidente	R. Evidente
2	1.100	0,10	0,090	1	»	»	»
3	1.050	0,05	0,047	1	»	R. Lieve	R. Lievissima
4	1.020	0,03	0,028	1	R. Evidente	R. Negativa	R. Negativa
5	1 100	0,02	0,018	1	R. Incerta	»	»
6	0.990	0,01	0,010	1	R. Negativa	»	»

taneo in corrispondenza del punto di iniezione. Ho sperimentato su animali aventi pressochè eguale peso e i risultati ottenuti, esposti nella tabella II, dimostrano che l'intensità di reazione (colorazione gialla per formazione di joduro di mercurio), appare sempre più intensa col veicolo costituito dalla soluzione di gomma arabica all'1 %. Ho eseguito esperienze analoghe a quelle suddette sia in vitro che sull'animale usando una sospensione di calomelano al 10 % in soluzione di agar-agar al 0,1 %, ed ho avuto risultati analoghi a quelli ottenuti nelle esperienze eseguite colla sospensione in gomma arabica.

Allo scopo di vedere quale alterazione subisse il calomelano sotto l'azione della luce a seconda del veicolo nel quale è sospeso ho esposto alla luce solare diretta 4 fiale contenenti: una sospensione di calomelano al 10 % in olio di vasellina, in olio d'oliva, in soluzione acquosa di gomma arabica all'1 % e in soluzione di agar agar al 0,1 %. Ho esposto contemporaneamente, allo scopo di poter differenziare ciò che era azione della luce dall'azione del calore, fiale dello stesso tipo avvolte in carta nera. Già dopo poche ore di esposizione alla luce solare diretta ho notato che l'alterazione (colorazione grigia) che subisce il calomelano è massima con l'olio di vasellina, media con l'olio d'oliva e minima colla soluzione gommosa e colla soluzione di agar-agar. Nelle fiale avvolte in carta nera il calomelano rimaneva inalterato.

Esaminando microscopicamente le diverse sospensioni ho rilevato che mentre il calomelano sospeso in soluzione di gomma arabica e in agar-agar si presenta quasi uniformemente suddiviso in granuli, quello sospeso in olio di vasellina e in olio d'oliva appare disposto meno omogeneamente e qua e là riunito in ammassi.

Nella valutazione dei fenomeni fisici che concorrono a mantenere in sospensione il calomelano dobbiamo considerare la densità e la viscosità del liquido in cui esso è sospeso.

Riguardo alla densità l'olio di vasellina e l'olio d'oliva servono meno dell'acqua pura, serve meglio invece la soluzione gommosa. Rispetto alla viscosità l'olio di oliva e l'olio di vasellina, la soluzione gommosa e la soluzione di agar-agar sono di gran lunga preferibili all'acqua. Ma l'agar a questo riguardo anche in soluzioni molto diluite provoca un aumento fortissimo della viscosità per cui esso corrisponde meglio degli altri mestrui, dando una stabilità notevole alla sospensione di calomelano.

La stabilità invece delle sospensioni oleose e in gomma arabica è lievissima e in ogni caso non è tale, da impedire, al momento della preparazione e della esecuzione della iniezione, talora l'ostruzione dell'ago, e, sempre, la parziale sedimentazione del calomelano sia al fondo della fiala che lo contiene, sia nella siringa colla quale lo si aspira, da permettere cioè l'esatto dosaggio del medicamento che si inietta nei tessuti.

Riguardo alla rapidità con cui il calomelano passa in sospensione a seconda dei vari veicoli ho notato che tale rapidità è maggiore nella soluzione gommosa che nell'olio di vasellina e nell'olio di oliva: nella soluzione di agar-agar poi, il calomelano passa in sospensione uniforme con facilità grandissima e molto più rapidamente che negli altri menstrui.

Da quanto ho esposto posso concludere che, a meno che non si vogliano a bello studio ostacolare notevolmente le reazioni del calomelano coi liquidi ambienti organici e quindi anche l'assorbimento suo, che è già per sè stesso molto lento, i veicoli acquosi sia per le loro proprietà fisicochimiche che per la facilità con cui vengono assorbiti devono essere preferiti agli altri veicoli del calomelano. Tra i veicoli acquosi la soluzione di agar-agar al 0,1 % con un minimo di densità e con un massimo di attrito interno pur essendo un liquido direttamente miscibile coi liquidi dell'organismo permette la formazione rapida ed uniforme delle sospensioni di calomelano e le rende stabili per periodi di tempo molto superiori a quelli che possono esser necessari per la terapia, senza presentare gli inconvenienti dell'olio di oliva e in particolar modo dell'olio di vasellina, sostanza che, per molte ragioni, appare meno consigliabile di tutte le altre.

BIBLIOGRAFIA.

1. Scarenzio A. *Primi tentativi di cura della sifilide costituzionale.* Annali Universali di Medicina, serie IV, vol. 53, 1864, pag. 602.
2. Watraszewski V. *Zur Behandlung der Syphilis mit Calomelinjektionen.* Vierteljahr. f. Dermatol. u. Syphil., 1884, pag. 393.
3. Mibelli V. *Della superiorità dei veicoli acquosi sull'olio di vasellina per praticare le iniezioni sottocutanee di calomelano.* Giorn. It. delle Mal. Veneree e della Pelle. Suppl. al vol. XLV, 1904.
4. Mora A. *Contribuzioni cliniche relative al metodo del Prof. Scarenzio per la cura della sifilide costituzionale.* Ibid., vol. II, 1870, pag. 279.
5. Formenti, citato da Truffi M. *Il metodo Scarenzio per la cura della sifilide.* Milano, Società Coop., 1904, pag. 1-218.
6. Tacke. *Idem.*
7. Petrini de Galatz. *Idem.*
8. Neisser. *Idem.*

9. KOPP und CHOTZEN. *Ueber die subkutane Anwendung des Calomel bei der Syphilisbehandlung.* Vierteljarh. f. Dermatol. u. Syphil., 1886, H. 4, pag. 747.
10. BENIGNI R. *Composti solubili che si formano trattando il calomelano con carbonato sodico.* Bioch. e Ter. Sperim., fasc. III, 1927.
11. BALZER F. *Trait. de la Syphil. par les injections souscut. de calomel.* Gaz. des. Hôpitaux, 1886, pag. 136.
12. NEISSER. *Ueber Calomelinjectionen zur Syphilisbehandlung.* Breslauer ärztliche Zeitschrift, n. 4, 1886.
13. LANG. *Zur Syphilistherapie.* Wien. med Wochenschr, 1886, n. 34-35.
14. ENDLITZ-LAFAY et LEVY-BING. *Une nouvelle préparation du Calomel injectable.* Ann. des mal. vénériennes, déc. 1907, Paris
15. DURET. *Préparation acqueuse stabile de Calomel dissociable injectable.* Ann. de l'Inst. Pasteur, mars 1919, pag. 181.
16 SABBATANI L. *Tossicità del mercurio metallico per iniezione.* Giorn. della Reale Acc. di Med. di Torino, Boll. III, a IX, fasc. 7-9.
17 SIMON I. *Ricerche istologiche su alcuni organi di conigli trattati con iniezioni sottocutanee di glicerina.* Pathologica, 15, III, 1915, n. 153.
18 ULLMANN. *Zur Klinischen Verwendung einiger schon in Gebrauche stehender Queck. Inject. Präparate.* Wien. Klin. Wochenschr., 1892, pag. 98-128-140.
19. BUSACCHI A. *Ricerche microchimiche sul modo di comportarsi dell'olio di vasellina iniettato nel tessuto sottocutaneo.* Bull. delle Sc. Mediche, n. 6, 1918, pag. 208.
20. BENEDETTI. *Vaselinomi e vaccinazioni antitifiche.* La Rif. Med., n. 51, 1923, p. 216
21 CIGNOZZI O. *Gli oleo-connettivomi.* Ibid., n. 29, 1923, pag. 675.
22. MOOK e WANDER. *Camphor oil tumors.* Arch. of Dermatology, fasc. III, 1920.
23. MAGAGGI. *Elaiomi da iniezioni di olio canforato.* La Liguria Medica, 1921, n. 18-19.
24. ROMINGER E. *Sulle iniezioni di olio canforato nella pratica infantile.* Münch. med Wochenschr., 1924, n. 3.
25. BINET L. e BINET H. *Les injections d'huile.* La Presse Médicale, n. 55, 1927, pag. 865.
26 PESCI L. *Sopra alcuni composti mercurio-alcaloidici* Gazz. Chim. Ital., t. XXVIII, p. II, 1898.
27 EPSTEIN. Citato da TRUFFI M. (5).
28. SPRECHER. Idem.
29. MESSINI M. *Stabilità delle sospensioni di calomelano in agar-agar per iniezioni.* Giorn. It. di Dermatologia e Sifilologia, fasc. V, 1927, pag. 1452.

Roma, 1928 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXV Roma, 1° Settembre 1928 Vol. XXXV-M (fasc. 9)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di anatomia patologica della R. Università di Palermo
diretto dal prof. Ugo Soli

Contributo anatomico allo studio della “malattia di Ayerza-Arrillaga„

per il dott. Luigi Ajello, Aiuto.

Riferendo e studiando il presente caso, occorso quest'anno alla mia osservazione al tavolo anatomico, credo di potere portare un contributo di una certa importanza allo studio del problema etiologico e sopratutto patogenetico, molto complesso, di una particolare sindrome morbosa non molto frequente, messa recentemente in particolare evidenza dalla Scuola di medicina Argentina e di non scarso interesse dottrinale e pratico.

Tale sindrome, se da un lato sembrerebbe collegarsi ad altri quadri morbosi nòti, dall'altro, secondo gli stessi Autori argentini, se ne differenzierebbe per un particolare comportamento etiologico, clinico ed anatomo-patologico.

Intendo riferirmi alla cosidetta « Malattia di Ayerza-Arrillaga », come tale sindrome fu chiamata al Congresso di Medicina tenuto a Siviglia nel 1924.

Nessun contributo anatomico allo stadio che a me fu dato occasione potere osservare credo che sia stato ancora descritto, giacchè quelli di Brachetto-Brian e gli altri pochissimi descritti da vari Autori, e che accompagnano i relativi studi clinici, riguardano casi ad uno stadio morboso molto più avanzato del mio. Essi, per quanto riguarda la successione dei fatti morbosi, con

il sovrapporsi dei vari quadri anatomici, sono stati diversamente interpretati, ed hanno dato luogo a lunghe polemiche, svoltesi in massima parte sui giornali medici argentini, sul problema patogenetico della nuova sindrome morbosa.

Ora mentre in Argentina, dove la malattia di Ayerza-Arrillaga è stata messa in evidenza e particolarmente studiata, la casistica clinica sull'argomento è andata sempre più arricchendosi di contributi, nessun caso clinico, od anatomico, è stato ancora descritto fra di noi. Credo, quindi, di fare opera utile, se, illustrando il caso occorso alla mia osservazione, potrò richiamare l'attenzione dei nostri studiosi sull'argomento che credo non privo di un certo interesse patologico.

*
* *

È noto come la sclerosi dell'arteria polmonare si divida in una forma *primitiva* ed in una forma *secondaria*. La forma *secondaria* è la più frequente e la meglio conosciuta. Essa nella sua genesi riconosce come causa efficiente, secondo almeno il maggior numero degli studiosi, un aumento della pressione sanguigna nel piccolo circolo, determinato da certi vizi congeniti od acquisiti del cuore (la stenosi mitralica sopratutto, e poi difetti del setto interventricolare, persistenza del foro di Botallo e pervietà del condotto omonimo) od anomalie a carico di particolari grossi vasi (divisione anormale del tronco dell'arteria polmonare, anomalie a carico delle vene polmonari, restringimenti dell'aorta e così via); tale aumento è prodotto pure da diffuse sinfisi del pericardio e delle pleure, oppure da certi gravi processi cronici bronco-polmonari, e di questi ultimi specialmente quelli a tendenza sclerosante. Di fronte però al fatto incontrovertibile che mentre alcuni di detti processi morbosi a carico del cuore, dei polmoni o delle pleure si riscontrano in genere frequentemente al tavolo anatomico, in contrapposto la sclerosi dell'arteria polmonare non corrisponde ai primi per frequenza e costanza, deve con molto fondamento ammettersi una speciale labilità costituzionale od una alterazione congenita od acquisita delle pareti stesse dell'arteria, con modificazioni della loro struttura, che agiscano come fattori di localizzazione del processo sclerotico, quando nella piccola circolazione insorgono fatti di ipertensione.

È noto altresì come tale sclerosi secondaria costituisca un casuale reperto di autopsia, perchè la sua sintomatologia si confonde clinicamente con il quadro clinico più grave dovuto alle alterazioni cardiache o polmonari: in essa parrebbe che le lesioni sclerotiche fossero più frequentemente localizzate ai rami grossi e medi dell'arteria e che risparmino i vasi più piccoli, almeno nel maggior numero dei casi esaminati anatomicamente.

La sclerosi *primitiva* invece si divide in una forma, molto rara, legata ad una arteriosclerosi generalizzata ed in una forma di sclerosi primitiva ed isolata, indipendente da qualsiasi alterazione congenita od acquisita che possa interessare il cuore, i polmoni, le pleure, il pericardio od i vasi del circolo generale.

Tale *sclerosi primitiva ed isolata* si differenzia da quella secondaria pel comportamento clinico particolare, ma sopratutto per il quadro anatomico. Infatti una sua caratteristica anatomica, ed in ciò sono d'accordo la maggioranza degli Autori che si sono occupati di essa, sta in fatti di endo- e periarterite delle arteriole polmonari (che sono in massima parte colpite dal processo morboso) con tendenza all'obliterazione più o meno completa del loro lume vasale. Ciò parrebbe costituire il fatto primitivo del quadro morboso, che verrebbe complicato con una ipertrofia del ventricolo destro assai rilevante e con alterazioni arteriosclerotiche a carico dei rami grossi e medi dell'arteria polmonare e colla loro ectasia, che, insieme alla forte ipertrofia del cuore destro, devono considerarsi come fatti morbosi secondari alla ipertensione stabilitasi nella piccola circolazione per l'obliterazione o la forte stenosi dei ramuscoli intrapolmonari dell'arteria. La rilevante ipertrofia del ventricolo destro va sempre aumentando fino alla dilatazione ed allo scompenso e non si accompagna mai a lesioni valvolari o miocardiche. Come, del resto, non esistono lesioni dei polmoni o delle pleure che possano da sè sole essere interpretate come fattori della sclerosi dell'arteria stessa. La fenomenologia cardiaca è quella che richiama l'attenzione del medico: in genere i sintomi clinici non sono sufficienti ad assurgere ad una sindrome particolare vera e propria, e nello stadio ultimo rappresentano i segni comuni dello scompenso; poche volte si riesce a differenziare il quadro clinico della sclerosi primitiva dell'arteria polmonare da quello che presenta l'insufficienza della mitrale od il vizio combinato della stessa valvola: e non raramente infatti viene così diagnosticata.

Negli stadi non molto avanzati alcuni sintomi possono particolarmente attrarre l'attenzione degli osservatori, quali l'imponente cianosi, che è molto marcata alla faccia ed alle estremità, la dispnea molto viva che si accresce al minimo sforzo, gli accessi di *dispragia intermittente angio-sclerotica retrosternale*, ecc.

Forse la radiografia, che non solo permette di rilevare lo sviluppo e la conformazione delle singole sezioni cardiache, ma rende possibile sopratutto l'esplorazione dell'arteria polmonare, e l'elettrocardiografia, unitamente ai dati fisici e funzionali d'ascoltazione e percussione, potrebbero condurre fin da principio ad una esatta diagnosi se l'attenzione dei clinici venisse più particolarmente rivolta all'arteria polmonare.

Tale sclerosi primitiva, è noto, è una evenienza assai rara a riscontrarsi ed è un'affezione propria dell'età giovanile. Con molta probabilità tale rarità non deve corrispondere però alla reale evenienza dei fatti, perchè molti casi sfuggono ad una esatta diagnosi, sia perchè, mancando una forte ipertrofia del ventricolo destro o le gravi alterazioni a carico dei grossi rami dell'arteria polmonare, raramente l'anatomo-patologo è indirizzato ad osservare istologicamente il comportamento dei rami intrapolmonari, se non da un fortuito caso, ma anche perchè, essendo mal conosciuto il quadro clinico iniziale, il clinico non richiama sufficientemente l'attenzione dell'anatomico sul comportamento dell'arteria polmonare stessa.

I casi più noti di sclerosi primitiva dell'arteria polmonare sono quelli di Klob, Romberg, Aust, Dionisi, Wolfran, Wodinsky, Mönckeberg, Kitamura, Rössle, Dürck, Rogers, Borelli, Hart, Günther, Kreutzsch, Schütte, Mattirolo e Gamna, Pilotti, Cassarini, Guccione, ecc. Sono contestati come non perfettamente primari, perchè accompagnati ad altre lesioni che avrebbero potuto spiegare la sclerosi della polmonare, i casi di Aust, di Romberg, di Borelli, di Ljungdahl, Wodynski, Tugendreich (secondo Guccione), per cui la casistica riportata viene ancora ridotta di numero. Fra i primi casi, quello di Dionisi è il più genuino ed il meglio studiato, perchè i due casi precedenti ad esso, e cioè quelli di Aust e Romberg, si allontanano dalla forma pura e primitiva di sclerosi dell'arteria polmonare per rientrare in quella secondaria. Nel caso di Dionisi sono poi messe particolarmente in evidenza le lesioni di endo- e periarterite delle piccole ramificazioni intrapolmonari dell'arteria polmonare, che costituiscono il fatto più caratteristico di tutto quanto il processo morboso.

Non sto a riportare e ad esaminare tale casistica, perchè ciò mi porterebbe molto per il lungo ed assai lontano dal mio assunto, e sopratutto poi perchè il quadro anatomico e clinico della sclerosi primitiva ed isolata dell'arteria polmonare è stato sufficientemente ed in modo esauriente discriminato nei suoi vari particolari nei recenti lavori di Mattirolo, Gamna e Guccione e nella ricca monografia di Posselt sulla patologia dell'arteria polmonare.

Problema però molto importante, ed ancora oscuro, è quello della etiologia di tale sclerosi primitiva.

Ora, sebbene l'ipotesi di una particolare labilità costituzionale od acquisita del sistema arterioso polmonare (ipoplasia vasale totale o di un solo strato?) su cui agirebbero dei fattori causali determinanti delle lesioni a carico delle pareti arteriose a tipo proliferativo intimale, che dapprincipio riparatrici, si farebbero col tempo eccessive ed iperplastiche, è quella che può essere ammessa per quanto riguarda il fattore di predisposizione, pure rimane sempre ignoto il fattore causale. Nè si può invero rimanere molto soddisfatti ai dati etiologici ammessi dai vari Autori, come il forte abuso di birra, di vino o di acquavite (che determinerebbe, secondo Kitamura, uno stato di pletora vera) ed a tutti quegli altri fattori tossici, infettivi e meccanici che sono chiamati in causa per cercare di spiegare l'arteriosclerosi della grande circolazione e che da certi Autori si fanno riferire anche alla sclerosi dell'arteria polmonare (come, per esempio, la ristrettezza congenita dell'arteria polmonare stessa, secondo Andral, per quanto concerne la sclerosi di quest'ultima), perchè essi mancano nel maggior numero di casi osservati ed alcuni di essi non sono costantemente presenti.

Il problema della vera etiologia della sclerosi primitiva dell'arteria polmonare rimane quindi ancora completamente da risolvere.

Inoltre i dieci casi di sclerosi della polmonare osservati da Rogers nel Bengala si differenzierebbero dagli altri citati nella letteratura, perchè come agente etiologico di tale sclerosi l'Autore ritiene debba porsi in modo quasi

esclusivo la sifilide. Anche nei casi di Rogers l'affezione colpì individui dai 20 ai 40 anni e conduceva a morte con un quadro di scompenso cardiaco che clinicamente veniva per lo più attribuito ad un vizio mitralico: anatomicamente si rilevò sempre un'estesa sclerosi dell'intero distretto arterioso polmonare, senza alcuna alterazione a carico dei vasi della grande circolazione, senza lesioni delle valvole del cuore, ma con forte ipertrofia e dilatazione del cuore destro. Gamna però ritiene che data la particolare etiologia dei casi denunciati da Rogers sia preferibile tenerli separati dai casi descritti di sclerosi primitiva della polmonare e raccolti come tali fino ad oggi.

Invero in nessuno dei casi di sclerosi primitiva, ad eccezione dei casi di Rogers, figura come agente etiologico la sifilide: in tutti però manca l'accertamento clinico della reazione di Wassermann.

Come è anche assente in tutti i casi il comportamento morfologico e quantitativo del sangue.

*
* *

La Scuola Medica Argentina ha però in questi ultimi tempi studiata una particolare sindrome clinica, quale sarebbe la così detta «malattia di Ayerza-Arrillaga», che molti punti di contatto ha con la sclerosi primitiva dell'arteria polmonare, più sopra esaminata, per quanto invero non si possa identificare con essa.

Nel 1901 Ayerza ebbe ad osservare degli infermi, occorsi alla sua osservazione, con antecedenti di bronchite cronica, i quali si contradistinguevano per una cianosi intensissima diffusa al volto ed alle estremità, per il quale fatto egli chiamò tali ammalati «cardiaci neri».

Si trattava di una asistolia particolare sopravvenuta in infermi con antecedenti manifesti di una broncopneumopatia cronica, e che era caratterizzata da un lungo periodo di compensazione dovuto all'ipertrofia lenta e progressiva del ventricolo destro, per cui se in un primo periodo non si rilevano fatti di scompenso, in ultimo la malattia evolveva con una sintomatologia uguale alle asistolie finali del cuore destro. La sintomatologia rilevata da Ayerza, nei periodi di compenso cardiaco, oltre alla forte cianosi del viso e delle estremità, era data anche dalla ipertrofia molto notevole del cuore destro, dalle lesioni bronco-polmonari e da iperglobulia.

Tale particolare sindrome, messa in evidenza la prima volta da Ayerza, fu poi particolarmente ed accuratamente studiata dai suoi allievi Arrillaga ed Escudero.

Il migliore studio anatomo-patologico sull'argomento spetta a Brachetto-Brian.

Al tavolo anatomico infatti furono trovati, *a carico dei bronchi*: alterazioni che consistevano in lesioni di bronchite cronica, specialmente a carico delle ultime ramificazioni bronchiali, e che si facevano molto più gravi a mi sura che i rami bronchiali diventavano più fini, con lesioni bronchiettasiche

dei bronchi medi e piccoli, diagnosticabili solamente al microscopio, con infiltrazione linfocitaria diffusa delle pareti bronchiali, con fatti di bronchite mutilante per distruzione completa delle pareti bronchiali stesse e con focolai più o meno diffusi e più o meno intensi di peribronchite sclerotica: tali alterazioni bronchiali si osservano in tutti i casi e la loro natura sifilitica fu possibile stabilirla grazie alla presenza di lesioni gommose nelle pareti stesse dei bronchi o perchè i bronchi erano interessati in focolai più o meno estesi sclero-gommosi;

a carico dei polmoni: focolai di sclerosi polmonare, presenti anch'essi in tutti i casi, e che possono essere interstiziali, peribronchiali, perivasali o sottopleurici: la natura sifilitica di tali focolai sclerotici fu accertata dalla presenza di gomme nel loro contesto; come anche in seno al parenchima polmonare possono esistere gomme miliariche isolate, od a situazione perivasale e peribronchiale; a queste gravi lesioni si accompagnano fatti di congestione polmonare che vanno dalla semplice dilatazione dei vasi fino alla cirrosi cardiaca;

a carico del cuore: aumento di tutti i suoi diametri: ma ciò che richiama particolarmente l'attenzione è l'ingrossamento del ventricolo destro che quadruplica il suo volume ed il suo spessore normale, con la dilatazione più o meno accentuata delle sue cavità; la parete dell'orecchietta destra è anch'essa ipertrofica ma irregolarmente; l'orifizio della polmonare e quello della tricuspide sono dilatati; lievemente ipertrofici possono essere anche il ventricolo sinistro e l'orecchietta dello stesso lato, ma alle volte essi, normalmente sviluppati, sono ridotti ad una semplice appendice del ventricolo destro fortemente ipertrofico; gli orifizii aortico e mitralico sono normali; non si incontrano lesioni valvolari o del miocardio;

a carico della piccola circolazione: si notano lesioni di arterio-sclerosi dell'arteria polmonare, più o meno accentuate, e che sono presenti in tutte le osservazioni: più marcate e più frequenti nei rami di divisione ed al tronco, che si presenta dilatato; per lo più le placche sclerotiche si ubicano con predilezione in corrispondenza dei punti di origine delle collaterali; in tutti i casi si riscontrano poi fatti di ipertrofia ed iperplasia delle pareti dei piccoli rami parenchimali dell'arteria polmonare e dei piccoli vasi bronchiali con restringimento od obliterazione del loro lume: essi possono essere più o meno marcati e generalizzati o possono interessare solamente certi distretti vascolari;

a carico della grande circolazione: fatti di arterio-sclerosi dell'aorta esistevano in tutti i casi esaminati da Brachetto-Brian; il fegato, la milza, i reni e gli altri visceri interni mostravano costantemente lesioni di congestione cronica.

*
* *

In un primo tempo Arrillaga, seguendo in questo le idee di Ayerza, ammise che si trattasse di individui di varia età con disturbi cronici dell'apparato respiratorio (asmatici, bronchitici cronici, vecchi tubercolotici, bronchiet-

tasici, enfisematosi cronici, ecc.) aventi l'apparecchio vascolare dei polmoni sensibilizzato da pregressi o concomitanti processi infiammatori tossici od infettivi (malaria, alcoolismo, sifilide, ecc.). L'ipertensione duratura, determinata nella piccola circolazione per i fatti cronici a carico dei polmoni, dava luogo su un albero arterioso predisposto (e che in vasi normali avrebbe determinato semplicemente dei processi di semplice difesa) alle avanzate lesioni sclerotiche riscontrate a carico dell'intima della polmonare di tali ammalati. La sclerosi della polmonare sarebbe stata quindi secondaria alle lesioni croniche dei polmoni e l'ipertrofia del ventricolo destro sarebbe stata anch'essa in rapporto diretto colla sclerosi della polmonare e coi fatti cronici dei polmoni, così come per ostacolo alla grande circolazione si forma il grande cuore di Traube.

Lesioni croniche dei polmoni, sclerosi dell'arteria polmonare ed ipertrofia rilevante del ventricolo destro venivano a costituire quindi il substrato anatomo-patologico dei cosidetti *cardiaci neri* di Ayerza. Ma questa sclerosi secondaria dell'arteria polmonare era già conosciuta fin dal 1706 per opera di Vieussens, e quindi Ayerza non avrebbe allora scoperto nulla di nuovo, come esattamente fa osservare anche Escudero.

I controlli anatomici, che seguirono alla osservazione di Ayerza, misero però in evidenza sempre più l'importanza della sifilide polmonare nell'integrazione del complesso quadro morboso. Ciò non ostante Brachetto-Brian, pure sostenendo che la etiologia sifilitica per le lesioni polmonari nella malattia di Ayerza è un fatto ammesso in maniera definitiva e completa, si sente autorizzato a ritenere che anche le lesioni croniche e banali dell'apparecchio broncopolmonare siano capaci di determinare il quadro anatomo-patologico tracciato per la malattia di Ayerza ed il relativo quadro clinico. E questo Autore ammette tuttora che le lesioni bronchiali e bronco-polmonari siano primitive: secondariamente ad esse si stabilirebbero quelle dell'arteria polmonare e le cardiache. Della stessa opinione è Patino Mayer.

Fin dal 1911 Escudero, a cui si deve l'individualizzazione della sclerosi dell'arteria polmonare nella malattia di Ayerza, sostiene invece la concomitanza delle due lesioni.

La prima è costituita dalla sifilide bronchiale con deformazione dei bronchi medi, con dilatazione di quelli di calibro più piccolo e sclerosi peribronchiale, diffusa od isolata; con molta frequenza tale sifilide bronchiale si accompagna a localizzazioni bronco-polmonari croniche, anch'esse luetiche, di grado ed estensione varia.

Il fattore della sifilide bronchiale e broncopolmonare è un carattere assolutamente necessario e che caratterizza la malattia di Ayerza.

La seconda lesione, concomitante però alla prima, è la sclerosi dell'arteria polmonare, a tendenza stenosante ed obliterante dei suoi piccoli rami intraparenchimali: tale lesione è un fatto anatomico molto caratteristico ed essa, quando è generalizzata e molto avanzata, è responsabile della forte iper-

trofia del ventricolo destro, che in nessuna altra cardiopatia raggiunge un grado così cospicuo. L'arteriosclerosi poi dei rami medi e grossi della polmonare non è che l'esito della ipertensione stabilitasi nel piccolo circolo per l'endoarterite obliterante e per i fatti cronici polmonari.

Se la concezione ipotetica della contemporaneità delle due lesioni, sostenuta da Escudero, può essere passibile di qualche obbiezione, come dirò in appresso, questo Autore ha però il merito di averci dato, per primo, un quadro clinico della malattia molto accuratamente studiato.

Infatti egli considera clinicamente due periodi successivi: il *periodo bronchitico* ed il *periodo cardiaco*.

Nel primo l'ammalato si comporta come un bronchitico cronico. Il secondo viene a sua volta diviso in uno *stadio di compenso* ed in uno di *scompenso cardiaco*. Il periodo di compenso è tutto caratteristico e proprio alla malattia di Ayerza; in esso le mani, i piedi, le labbra, il naso, le orecchie, le mucose visibili dell'ammalato sono d'un colorito rosso ciliegia; i sintomi broncopolmonari, già rilevati, sono molto più evidenti; la circolazione generale non è ancora completamente interessata. L'esame clinico, fisico e funzionale, del cuore, permette però di rilevare i segni di compenso del cuore destro con l'ipertrofia predominante del ventricolo destro e dell'orecchietta destra, con il rinforzo del secondo tono sulla polmonare, che può arrivare fino a dei gradi molto avanzati, e l'ipertensione della piccola circolazione. All'esame del sangue si nota poliglobulia che, nello stadio di compenso, è un sintoma quasi costante (circa 9 milioni di emazie, in cui i normoblasti come le emazie granulose sono rarissime). A poco a poco però la malattia evolve verso lo stato di scompenso del cuore destro: allora compare una fortissima cianosi al viso ed alle estremità, che è accompagnata a sonnolenza, a dolori retrosternali a tipo anginoso, a cefalee, ad anoressia, nausee, ecc. La dispnea si accentua, compaiono gli edemi e tutti gli altri segni di stasi viscerale. Se l'asistolia scompensata migliora o scompare, la cianosi cede il posto all'eritrosi.

Per Escudero questo stato finale di scompenso cardiaco fu quello rilevato da Ayerza nel 1901, ed esso è il meno caratteristico di tutta quanta la sintomatologia, perchè è comune e può confondersi con tutte le pneumopatie ed i vizi cardiaci che terminano in asistolia destra.

Secondo Escudero quindi la malattia di Ayerza è la concomitanza della sifilide bronchiale e polmonare con la sclerosi dell'arteria polmonare e colla ipertrofia del ventricolo destro, accompagnata ad eritrosi in un primo tempo e ad eritrocianosi in un secondo tempo. L'iperglobulia dovrebbe essere considerata come secondaria alla diminuzione del campo respiratorio e quindi di natura compensatoria.

Inoltre, secondo Escudero, esisterebbero anche dei *falsi cardiaci neri* in cui i dati anatomici sono più lievi od isolatamente rappresentati.

Nell'ottobre del 1922 però, al secondo Congresso di medicina argentina tenuto a Buenos Aires, Arrillaga, abbandonando l'opinione fino allora sostenuta, ammise invece che la sclerosi dell'arteria polmonare fosse primitiva e rappresentasse il substrato anatomico di tutto intero il quadro morboso.

Egli ritenne che tale sclerosi fosse di natura sifilitica; i fenomeni bronco-polmonari cronici non erano necessari e quando esistevano potevano essere secondari o concomitanti all'affezione primitiva dell'arteria polmonare.

Secondo Arrillaga quindi, e contrariamente all'opinione di Escudero, può esistere una malattia di Ayerza senza antecedenti bronco-polmonari. Il processo anatomo-patologico della sclerosi dell'arteria polmonare dirige quindi tutta l'evoluzione e la sintomatologia del quadro morboso. Quando la lesione polmonare o la stenosi mitralica, ecc. esistono, essi favoriscono l'aggressione dell'arteria polmonare, agendo come causa determinante non etiologica, cioè come fattori di localizzazioni, non come lesioni causali.

Inoltre fin dal 1917 Barlaro e Palacios (citati da Brachetto-Brian) sostengono una teoria eclettica, per cui la lesione dell'arteria polmonare può essere o non primitiva, e come le lesioni polmonari possono dare origine alla sclerosi dell'arteria polmonare, così l'arteria primitivamente affetta può anche a sua volta determinare lesioni polmonari agendo come fattore di localizzazione.

Oggigiorno l'etiologia sifilitica della malattia di Ayerza è ritenuta da tutti gli Autori come ammessa in modo definitivo; essa è dimostrata dal particolare comportamento anatomico delle lesioni a carico dei polmoni e dei bronchi e dalla reazione di Wassermann, che, con o senza riattivazione, fu sempre positiva in tutti gli infermi osservati.

Allo stato odierno degli studi il concetto patogenetico della malattia di Ayerza-Arrillaga può essere quindi diviso nelle seguenti quattro tendenze:

1) alcuni Autori sostengono ancora l'antico concetto di Ayerza (e di Arrillaga in primo tempo) che ciò la lesione dell'arteria polmonare sia *secondaria* ai fatti cronici broncopolmonari, che per lo più sono di natura sifilitica;

2) altri (Barlaro, Palacios, ecc.) ammettono che la lesione dell'arteria polmonare può essere o secondaria alle lesioni broncopolmonari, oppure primitiva ad esse;

3) Escudero sostiene invece la *concomitanza* delle due lesioni: sclerosi dell'arteria polmonare e lesioni croniche a carico dei polmoni, le quali ultime sono sempre di natura sifilitica: per lui la sindrome dei così detti « cardiaci neri » non può esistere senza lesioni polmonari croniche e la cardiopatia nera, rilevata da Ayerza, non rappresenterebbe che l'ultimo stadio di un quadro morboso ad inizio polmonare;

4) Arrillaga, nella sua seconda tendenza, ammette invece sempre una sclerosi *primitiva* sifilitica dell'arteria polmonare: i fatti polmonari possono essere susseguenti, od anche concomitanti, e si presentano per lo più coi caratteri delle broncopneumopatie croniche sifilitiche.

La concezione di Arrillaga si avvicinerebbe molto allora, in uno stadio precoce, al quadro anatomico e clinico della sclerosi primitiva dell'arteria polmonare ad etiologia oscura, ed essa nulla aggiungerebbe, secondo Escudero, al quadro morboso già parzialmente noto di questa malattia; se ne differenzierebbe invece in periodo molto inoltrato, in cui la sclerosi dell'arteria pol-

monare verrebbe a complicarsi con le lesioni broncopolmonari, se si ammette la susseguenza di queste ultime.

Arrillaga del resto non riuscì mai a provare molto nettamente al tavolo anatomico la sua asserzione, che cioè la lesione della polmonare fosse sempre primitiva alle lesioni bronco-polmonari: molti dei suoi casi dimostrano infatti la concomitanza della sclerosi dell'arteria polmonare e della sifilide broncopolmonare, dando così sostegno alla tesi sostenuta da Escudero.

Del resto anche le altre teorie patogenetiche riferite, e sostenute dai vari studiosi, furono tutte ammesse in via di ipotesi, mai dimostrate anatomicamente.

Credo che il presente caso, occorso alla mia osservazione, e che passo ad esporre, porti per lo stadio di evoluzione morbosa in cui fu potuto osservare, un contributo di una certa importanza per l'interpretazione del complesso problema etio-patogenetico della malattia di Ayerza Arrillaga, che ho esposto più sopra.

Esso dimostrerà inoltre che fra i concetti sostenuti rispettivamente dai vari Autori non esiste un divario molto profondo, in base per lo meno alle conclusioni che mi sento in ultimo autorizzato a formulare in rapporto al quadro anatomico che a me fu dato possibilità di studiare.

*
* *

Riferisco brevemente la *storia clinica* del caso occorso alla mia osservazione, come mi è stata fornita.

Si trattava di certo G. M., di a. 29, celibe, di professione bracciante; la madre morta a 40 anni per bronchite cronica, il padre a 69 anni per polmonite acuta. La madre partorì 9 figli, di cui 5 sono morti in tenera età e 4 sono viventi e sani, ad eccezione dell'infermo, che dall'età di 14 anni ha sofferto sempre, a dire dello stesso, di bronchite di cui non s'è mai guarito. A 20 anni ebbe polmonite ed in seguito ittero catarrale. Nel 1921 soffrì di artrite reumatica. Nel 1922 fu affetto da broncopolmonite. L'esame dello sputo per la ricerca dei bacilli di Koch, praticato molte volte, ha dato esito sempre negativo. Sette mesi prima dell'ingresso per la prima volta in Ospedale l'infermo trovandosi a lavorare fu colto da vertigine e cadde a terra.

Soffrì sempre di affanno e da qualche tempo ha visto comparire edemi ai piedi ed alle gambe: edemi che sono andati sempre più generalizzandosi ed aumentando. All'esame obbiettivo fu notata costituzione debole, sviluppo scheletrico regolare, pannicolo adiposo scarso. Fortissima cianosi fu rilevata a carico della pelle della faccia, delle estremità e delle mucose visibili. Edemi alle estremità inferiori. Al cuore il 1° tono soffiante alla punta, il 2° tono rinforzato sulla polmonare. Il fegato deborda dall'arcata costale.

Wassermann positiva (+ + +). La diagnosi clinica posta fu quella di insufficienza mitralica in soggetto luetico e cardiopatia scompensata. Con le iniezioni di preparati antiluetici migliorarono molto i fatti clinici subiettivi ed obiettivi, per cui dopo circa un mese di degenza in ospedale l'ammalato venne dimesso alquanto ristabilito. Dopo di allora egli fu ricoverato in Ospedale, per il periodo che va dal giugno al novembre del 1926, per ben altre quattro volte. La diagnosi posta fu sempre quella di insufficienza mitralica o doppio vizio della mitrale con scompenso cardiaco in soggetto luetico. La cianosi, gli edemi ed i fatti generali inerenti allo scompenso cardiaco andarono

sempre più aggravandosi, finchè l'infermo venne a morte il 28-11-1926 appena ricevuto in Ospedale. Non fu mai praticato l'esame morfologico e quantitativo del sangue.

L'*autopsia* diede il reperto seguente:

Cadavere in discreto stato di nutrizione generale, scheletro molto bene sviluppato, edemi agli arti inferiori, cianosi intensa della cute della faccia, delle mani e della mucosa labiale. Non esistono deviazioni della colonna vertebrale od altre alterazioni scheletriche. In corrispondenza dello strato cutaneo della parte dorsale del pene si notano delle piccole cicatrici stellate formate da connettivo raggrinzato e sclerotico; un'altra lesione cicatriziale della grandezza d'una vecchia moneta d'un centesimo interessa la faccia superiore ed esterna del prepuzio e presenta centralmente una lesione di continuo della grandezza di una testa di spillo perforante a tutto spessore tutto il prepuzio stesso. Niente si rileva a carico del cuoio capelluto e della calotta cranica. Il sacco durale è normalmente teso: niente a carico della dura madre, delle pie meningi e dell'encefalo. Niente ai vasi dell'esagono del Willis ed alla base cranica. Liquido citrino-limpido nel cavo addominale nella quantità di circa 200 cc.; visceri addominali normalmente situati; niente al peritoneo. Aia cardiaca scoperta. Abbondante liquido siero-ematico in ambedue i cavi pleurici. Polmone sinistro aderente posteriormente ed all'apice. Aderenze posteriori in corrispondenza anche del polmone destro. Liquido del cavo pericardico citrino-limpido ed aumentato.

Il *cuore* è fortemente aumentato di volume: la punta arrotondata è fatta completamente a spese del ventricolo destro: l'ipertrofia notevole del cuore risulta dovuta al ventricolo destro che è più del doppio di quello sinistro. Il ventricolo sinistro, normalmente sviluppato, è ridotto ad una appendice del cuore destro fortemente ipertrofico.

L'orecchietta destra è anche lievemente ipertrofica, quella sinistra è normale. Il cuore pesa gr. 430, il diametro massimo traverso esterno è di 11 cm., il diametro massimo longitudinale esterno è di 14 cm.

Il pericardio viscerale è liscio e lucente ed il grasso sottoepicardico non è molto abbondante. Le valvole semilunari aortiche si presentano sufficienti alla prova idrostatica. Due dita passano attraverso l'ostio mitralico; tre dita passano invece comodamente nell'orifizio della tricuspide. All'apertura del ventricolo destro, questo presenta le sue carni fortemente ispessite, la sua cavità è dilatata: anche il cono della polmonare è ipertrofico. Coaguli cruorosi nel ventricolo e nell'atrio destro. Niente si rileva a carico delle valvole semilunari della polmonare e dei pizzi valvolari della tricuspide. L'endocardio è opacato. L'atrio destro è anch'esso dilatato e con pareti ispessite ma irregolarmente. Gli sbocchi delle vene cave, superiore ed inferiore, e delle vene coronarie sono ampiamente dilatate. Anche lo sbocco della *vena magna cordis* è fortemente dilatato e così anche quelli delle *venae minores*. L'orifizio della polmonare misura 7 cm., quello tricuspidale 12 cm. La cavità del ventricolo sinistro è normalmente sviluppata. Niente di particolare si nota a carico delle semilunari aortiche e della valvola mitrale. Nessuna alterazione si nota a carico dello sbocco delle vene polmonari nell'atrio sinistro, nè nel loro numero, nel loro decorso e nella loro situazione e conformazione generale.

L'orifizio aortico misura 5 cm., quello mitralico 8 cm. Nessuna alterazione si rileva a carico del decorso e della conformazione delle arterie coronarie: non si notano a carico dell'intima di queste ultime alterazioni di natura arteriosclerotica. Le vene coronarie sono fortemente dilatate per stasi sanguigna. L'aorta è di calibro normale e l'intima della parte ascendente è di aspetto normale. La polmonare è dilatata, sebbene non fortemente, e presenta invece l'intima delle sue prime porzioni cosparsa di piccole e numerose chiazze fibrose, rilevate, di colorito giallastro, di varia grandezza, isolate o confluenti. Anche i rami destro e sinistro della polmonare stessa si presentano ispessiti a focolai e parzialmente dilatati: le chiazze fibrose, notate in corrispondenza dell'intima delle prime porzioni del vaso, si continuano anche nell'intima dei

due rami aumentando di numero e di entità; tali focolai sclerotici interessano anche tutte le altre diramazioni dell'arteria, extra- ed intrapolmonari, che è possibile osservare ed aprire colle punte delle forbici. Non esistono divisioni abnormi od anomalie a carico delle ramificazioni dell'arteria polmonare. I foglietti pleurici, parietali e viscerali, sono leggermente ispessiti. I *polmoni* si presentano al tatto più consistenti del normale: niente di particolare si rileva a carico delle loro superficie esterne, ad eccezione degli esiti fibrosi della pleurite cronica già rilevata. La loro superficie di taglio si presenta d'un colorito rosso-brunastro e si rileva che alcuni dei piccoli vasi intrapolmonari sono erettili e beanti ed a pareti ispessite. Alla pressione fuoriesce abbondante liquido schiumoso misto a sangue. Dai lumi bronchiali vien fuori invece del muco-pus. Con ricerche accurate non si mettono in rilievo focolai di Ranke: le glandole linfatiche dell'ilo non sono calcificate. La *milza* è aumentata di volume con capsula ispessita e con chiazze fibrose sulla sua superficie esterna, è alquanto consistente al tatto ed al taglio presenta polpa scarsa: pesa gr. 290. I *reni* sono lievemente aumentati di volume, consistenti, facilmente scapsulabili, la loro superficie esterna è liscia: la superficie di taglio è d'un colorito rosso-brunastro, la struttura ed il limite fra corticale e midollare sono ancora bene conservati. Il *fegato* è lievemente diminuito di volume, è però alquanto aumentato di consistenza, a superficie esterna lievemente ma diffusamente bernoccoluta: pesa gr. 1350. Niente di particolare a carico della mucosa *dell'intestino* nelle sue varie porzioni, ad eccezione di un lieve arrossamento da stasi della mucosa delle porzioni alte dell'intestino stesso. Anche arrossata per fatti di stasi sanguigna, e punteggiata da piccole petecchie emorragiche della grandezza d'una testa di spillo, si presenta la mucosa dello *stomaco*. Niente alla *vescica* ed alla *prostata*, come anche agli *organi genitali interni ed ai testicoli*. I vasi venosi del plesso pampiniforme sono dilatati e pieni di sangue per stasi sanguigna: aderenze fibrose si notano a carico dei foglietti della vaginale dei testicoli. Niente a carico della *bocca* e della *lingua*. Le *tonsille* sono ulcerate e cosparse di scarso muco-pus. La mucosa dell'*esofago* è arrossata ed essa si presenta edematosa e parzialmente macerata. La mucosa della *trachea* è arrossata e cosparsa di muco. Niente si rileva all'esame macroscopico a carico della *tiroide*. L'*aorta toracica ed addominale* è indenne da qualsiasi alterazione di calibro o di conformazione e la sua intima è d'aspetto normale per tutto il suo percorso. Anche nessun fatto macroscopico particolare si rileva a carico dei tronchi arteriosi dei vasi iliaci ed in tutti i rami vasali della circolazione generale, viscerale e periferica, accessibili all'osservazione diretta.

Fu posta quindi la seguente *diagnosi anatomica*: « *Sclerosi primitiva dell'arteria polmonare, diffusa anche ai rami parenchimali di entrambi i polmoni, con forte ipertrofia e dilatazione del ventricolo destro ed ipertrofia e dilatazione dell'atrio corrispondente; insufficienza relativa della tricuspide; forte edema e congestione polmonare bilaterale; catarro bronchiale cronico da stasi. Fegato, milza e reni da stasi. Stasi dello stomaco, dell'intestino, dell'esofago e della trachea con leggeri fatti catarrali. Versamenti sierosi nelle cavità pleuriche, pericardica ed addominale. Vaginalite cronica. Tonsillite lacunare. Pleurite cronica bilaterale.* (*Scompenso cardiaco*) ».

Pezzi dei vari organi, specialmente dei polmoni e dell'arteria polmonare lungo tutto il suo percorso, furono prelevati ed opportunamente fissati per lo

ESAME ISTOLOGICO.

a) *Polmoni*: a piccolo e medio ingrandimento si notano delle zone di tessuto polmonare sano con lieve antracosi o dove si rileva scarso edema con desquamazione epiteliale leggera dentro le cavità alveolari; altre, e sono in maggior numero, dove l'edema è molto abbondante ed esso non solo riempie

completamente le cavità alveolari, ma infiltra anche le pareti stesse degli alveoli; ed altre zone ancora in cui gli alveoli si presentano ampiamente dilatati, con le pareti molto assottigliate, senza pigmento antracotico ed anemiche: alcuni di questi setti producono a guisa di sprone nelle cavità alveolari più dilatate: queste cavità enfisematose sono libere di qualsiasi contenuto. Sempre allo stesso ingrandimento si rileva altresì una fortissima congestione dei capillari delle pareti alveolari, che ripieni di sangue, sporgono più o meno fortemente dentro gli alveoli, ed una spiccata diapedesi, in certe zone, di globuli rossi nell'interno delle cavità alveolari stesse ed in parte anche fra gli spazi interstiziali.

Altri fatti caratteristici, e non comuni, si possono notare ancora: il tessuto polmonare si presenta infatti cosparso di piccoli infiltrati rotondeggianti, molto numerosi, diffusi a tutto il parenchima di ambedue i polmoni, che hanno per lo più una situazione periferica ai piccoli vasi: simili infiltrati miliarici, sebbene in minor numero, si trovano anche a posizione peribronchiale e sottopleurica. Si rileva inoltre la presenza di netti fatti di endo- e perivasculite, a carico dei piccoli vasi parenchimali, per cui mentre alcuni sono completamente obliterati, altri presentano invece una proliferazione dell'intima in modo diffuso o parziale (onde il lume del vaso può rimanere ristretto più o meno fortemente ed essere centralmente situato, oppure per la proliferazione parziale ed unilaterale dell'intima, che sporge entro il lume del piccolo vasale più o meno fortemente, esso è spostato eccentricamente), ed altri vasellini presentano infine solamente una iperplasia più o meno diffusa di tutti gli strati delle loro pareti. Sparse per tutto il parenchima, ma non molto abbondanti e ristrettissime nella loro estensione, si notano delle zone in cui il tessuto polmonare è ridotto in tessuto sclerotico: tali lievi fatti sclerotici hanno una distinta localizzazione peribronchiale. Richiama anche l'attenzione del l'osservatore la presenza di ampie dilatazioni vasali e di formazioni pseudoangiomatose.

A più forte ingrandimento nelle zone di tessuto sano e leggermente alterato si rileva che le cellule parietali degli alveoli si presentano con il protoplasma vacuolizzato: nell'interno poi delle cavità alveolari sono contenute in maggiore o minore numero delle cellule libere ed isolate che presentano i caratteri morfologici e tintoriali delle cellule parietali stesse e che sono da ritenersi come elementi desquamati nell'interno degli alveoli; nelle zone invece dove prevale intensamente l'edema, dato il grado cospicuo da esso raggiunto, non è dato distinguere invece una ben chiara differenziazione delle pareti alveolari. Nel maggior numero degli alveoli, oltre agli elementi parietali desquamati, prevalgono anche degli elementi cellulari molto grossi e rotondeggianti, a protoplasma leggermente ma diffusamente granuleggiante, a tinta giallastro-oro, che debbono essere interpretati come *cellule cardiache*: in certi alveoli tali cellule cardiache sono alle volte così abbondanti che i primi ne risultano come zaffati. Nelle zone dove prevale la diapedesi endoalveolare dei globuli rossi, a forte ingrandimento, si rileva che questi ultimi sono bene conservati ed assumono distintamente i colori di eosina: anche in mezzo ad essi si nota una lieve desquamazione dell'epitelio di rivestimento delle cavità alveolari e scarso edema. Desquamazione dell'epitelio bronchiale, unitamente a globuli bianchi, a globuli rossi ed a filamenti di muco si notano nell'interno delle cavità bronchiali e bronchiolari, specialmente in questi ultimi.

I numerosi infiltrati cellulari, miliarici e submiliarici, diffusi per il parenchima polmonare di ambedue i polmoni, già notati a piccolo ingrandimento, risultano, a più forte ingrandimento, localizzati o perifericamente ad un piccolo vaso o magari attorno a più capillari: per lo più in ogni focolaio miliarico si riscontrano due o tre o magari più di tali piccoli vasi o capillari. Tali vasi possono presentare le loro pareti completamente indenni da qualsiasi processo morboso, oppure, come avviene nel maggior numero dei casi, presentano fatti di endoarterite iperplastica od obliterante. Tra i globuli rossi contenuti nel lume di tali vasi, come anche in molti di quelli che non presentano ancora infiltrati perivasali, è da rilevare una distinta e molto rimarchevole mononu-

cleosi ed altresì che le cellule endoteliali delle pareti vasali si presentano rigonfiate ed alcune di esse sono libere nel piccolo lume vasale.

Gli infiltrati cellulari risultano costituiti, a forte ingrandimento, da cellule poliedriche, a protoplasma ampio e ben colorato coll'eosina ed a nucleo grosso, vescicolare (cellule epitelioidi), da altre numerose cellule disposte per lo più esternamente e concentricamente alle prime, più piccole delle precedenti, rotondeggianti, a scarso protoplasma ed a nucleo ampio, rotondeggiante, fortemente colorato con l'ematossilina, e che debbono essere interpretati come linfociti e da qualche cellula con i caratteri comuni alle plasmacellule. Oltre agli elementi descritti si ritrovano ancora delle cellule giganti, in numero vario per ogni piccolo focolaio infiltrativo, per lo più a topografia varia, di grandezza diversa, ad ampio protoplasma, e con numerosi nuclei piccoli, affusati o rotondeggianti, disposti per lo più centralmente e come aggruppati, oppure sparsi per tutto il protoplasma senza ordine alcuno: mai i nuclei sono disposti verso la periferia in modo da simulare cellule giganti tipo Langhans: in certe cellule giganti molto ampie sono riuscito a contare più di 50 piccoli nuclei. Ora mentre queste cellule giganti sono per lo più eccentricamente disposte, le cellule epitelioidi sono in massima parte raggruppate nelle parti centrali dei piccoli focolai infiltrativi, mentre invece le cellule linfocitoidi le circondano esternamente per una zona più o meno ampia (v. figura 1). Alle volte però questi elementi non rispettano la stratificazione testè descritta, ed allora si aggregano fra di loro in modo disordinato, mantenendo sempre però le cellule epitelioidi una posizione più o meno centrale rispetto agli altri elementi. Alcuni di questi infiltrati miliarici sono solamente o prevalentemente composti di linfociti.

La maggior parte di questi granulomi miliarici sono in rapporto con i piccoli rami dell'arteria polmonare, delle vene polmonari e con i piccoli rami dei vasi bronchiali: dati però i rapporti di vicinanza che in certe zone fra questi vasi si stabiliscono, specialmente fra rami dell'arteria e delle vene polmonari, riesce alle volte molto difficile potere dire quanto dell'infiltrazione cellulare appartenga all'uno od all'altro piccolo vaso. Uguali infiltrati rotondeggianti, e più o meno ampi, si riscontrano perifericamente anche a quei rami dei vasi bronchiali che decorrono in vicinanza dei bronchi di medio calibro ed in quest'ultimo caso essi infiltrano alle volte porzioni più o meno ampie della parete bronchiale stessa: tali infiltrati, circoscritti o diffusi, sono però prevalentemente di natura linfocitaria. In certi punti poi alcuni piccoli infiltrati vengono ad agglomerarsi fra di loro in piccoli accumuli o possono essere immersi in strette e brevi banderelle di tessuto sclerotico.

Non si riscontrano focolai di caseificazione o di calcificazione.

Le lesioni a carico dei piccoli vasi sono variamente rappresentate in rapporto appunto al diverso stadio ed alla diversa intensità dei fatti di endo- e perivasculite: infatti od i vasi sono completamente obliterati dalla proliferazione concentrica del tessuto intimale e sono ridotti allora a microscopici ammassi circolari di tessuto connettivale (v. fig. 2 e 3); oppure il tessuto sottointimale proliferando in modo unilaterale ha determinato una parziale obliterazione del lume vasale, che rimane più o meno ampio, con uno spostamento eccentrico del lume residuale: quest'ultimo è allora per lo più a forma di semiluna e la sua concavità abbraccia la circonferenza convessa della proliferazione intimale: oppure ancora si nota, sebbene scarsamente, un ispessimento concentrico di tutte le pareti vasali: in quest'ultimo caso può alle volte riscontrarsi jalinosi della media.

In certi vasi l'obliterazione parziale o totale da parte della proliferazione intimale ha subìto un processo di ricanalizzazione, per cui il connettivo neoformato è attraversato da due, tre o più piccoli canalicoli di ampiezza varia, perchè più o meno dilatati, e ripieni fortemente di globuli rossi.

Ciò che risaltano inoltre vivamente all'occhio dell'osservatore sono quelle formazioni pseudocavernomatose, già notate a piccolo ingrandimento, e che sono diffusamente, e non molto raramente, sparse per tutto il parenchima polmonare. Infatti in certi punti si rileva la presenza di lumi vasali di ampiezza quasicchè uguale fra di loro, separati da tramezzi connettivali di spes-

sore vario e provvisti oppure no di scarse fibre elastiche: tali lumi vasali dilatati sono fortemente infarciti di globuli rossi (v. fig. 4). In altri punti, invece, intorno ad un vaso più grosso ed a pareti uniformemente ispessite, che per lo più è un vaso polmonare di medio calibro, ed il cui lume è fortemente ripieno di globuli rossi od obliterato, si hanno altri numerosi vasi però molto più piccoli, di ampiezza varia, ed a pareti di vario spessore, ma sempre più sottili delle pareti del vaso centrale: i lumi di tali piccoli vasi circostanti sono anch'essi fortemente infarciti di globuli rossi (v. fig. 5). Molti di tali formazioni pseudocavernomatose in qualche sezione si rilevano localizzate in vicinanza dei lumi bronchiali.

Ora ad un'attenta osservazione si ha la netta impressione che le formazioni pseudocavernomatose del primo tipo siano date dalla eccessiva dilatazione dei canalicoli neoformatisi attraverso il processo fibroso endoarteritico obliterante il lume dei piccoli vasi, intorno ai quali canalicoli i vari strati connettivali si siano fortemente ispessiti: infatti non è raro potere osservare che alle volte le formazioni pseudocavernomatose di questo tipo sono circondate esternamente, ed in massa, da uno stesso strato continuo di fibre elastiche. Le formazioni pseudocavernomatose del secondo tipo sono invece date, unitamente alla forte dilatazione del lume del vaso principale, dalla dilatazione dei lumi dei piccoli rami delle arterie bronchiali destinate alla nutrizione delle divisioni dell'arteria e delle vene polmonari, e che, veri vasa vasorum, formano sui vasi suddetti una rete capillare a maglie molto fitte, e forse anche dalla dilatazione di vasi capillari neoformatisi. Di tali formazioni pseudocavernomatose è dato osservare tutti i passaggi dagli stadi iniziali a quelli invece più progrediti.

Le vene e le arterie polmonari di medio calibro presentano le loro pareti più o meno ispessite, ed alle volte, sebbene raramente, con estesa jalinosi. Anche ispessite presentano le loro pareti alcune ramificazioni delle arterie bronchiali.

Non si rilevano mai, qualunque sia il calibro dei vasi, fatti di degenerazione o di calcificazione a carico dei vari strati delle loro pareti.

In certi punti i capillari e le piccole vene sono così ampiamente ectasiche e ripiene di globuli rossi che nel loro insieme assumono l'aspetto di vere e proprie lacune sanguigne: le vene così ampiamente dilatate possono anche essere vuote di sangue, in modo da determinare degli ampi spazi vuoti.

I vasi che corrono lungo le pareti dei bronchi medi sono anch'essi molto dilatati e fortemente ripieni di globuli rossi: intorno ad essi si notano, come già dissi, o dei granulomi miliarici del tipo già descritto o dei semplici infiltrati linfocitari più o meno estesi.

Intorno ad alcuni dei vasi più grossi, specialmente attorno alle grosse vene, si nota ancora un aumento di fibre muscolari lisce che a gettoni più o meno spessi s'irradiano alle volte negli strati interstiziali vicini, mentre in massima esse non esorbitano che poco della avventizia stessa del vaso. Tale iperplasia di fibre muscolari lisce si rileva anche negli strati sottopleurici, proprio a ridosso dello strato profondo dei foglietti pleurici stessi, ed allora in mezzo a tali fibre muscolari iperplasiche si può rilevare anche una neoformazione di capillari ed una dilatazione dei piccoli vasi preesistenti (rami dell'arteria bronchiale ad irradiazione pleurica). Tali fibre muscolari, oltre ad essere iperplasiche, sono anche ipertrofiche, sebbene non fortemente: esse si colorano in giallo con la colorazione del v. Gieson, sono fra di loro diversamente e disordinatamente aggregate, e non sono in rapporto con la tunica media dei vasi, perchè rimangono sempre da quest'ultima separate da un sottile strato di tessuto connettivo.

Con la colorazione di Weigert per le fibre elastiche nessun comportamento speciale si nota a carico del sistema elastico delle pareti alveolari, ad eccezione però delle zone enfisematose dove le fibre elastiche sono più assottigliate del normale.

In corrispondenza delle arteriole polmonari, interessate ai processi di endoarterite obliterante, si rileva che l'iperplasia interessa sempre il connettivo dell'intima senza alcuna rimarchevole neoproduzione di fibre elastiche e sem-

pre internamente alla limitante interna, le cui fibre elastiche non presentano alterazione alcuna nè nel percorso, nè nella loro costituzione generale. Nelle arterie di medio calibro e nelle vene si nota una iperplasia di fibre elastiche, che alle volte però può anche mancare completamente.

b) *Arteria polmonare*: l'esame istologico portato in corrispondenza delle numerose rilevatezze fibrose e biancastre, osservate all'esame macroscopico in corrispondenza dell'intima dei rami più grossi, fa rilevare quanto appresso. Nell'*avventizia*, prevalentemente attorno ai vasa vasorum, si notano degli infiltrati più o meno estesi, in massima parte costituiti da elementi linfocitari ed una iperplasia diffusa delle fibre muscolari lisce che normalmente hanno sede in essa.

La *media* in massima non presenta alterazioni molto avanzate: in corrispondenza però dei maggiori focolai d'ispessimento (che risultano a piccolo ingrandimento fatti tutti a spese del tessuto sottointimale che è fortemente iperplasico) la media è rarefatta e come se fosse andata incontro a processi degenerativi.

Le alterazioni maggiori sono però a carico dell'*intima*: nei punti infatti dove essa è iperplastica l'intima si presenta infiltrata da elementi parvicellulari e tale infiltrazione è più abbondante nelle porzioni più profonde di essa specialmente al limite interno colla media. Ora mentre le lamelle connettivali dell'intima iperplastica assumono, nelle porzioni più interne, in quelle a contatto cioè col lume vasale, un aspetto tumefatto ed jalinizzato, denso e spesso, lasciando fra di loro dei piccoli spazi chiari, di forma ovoidale, in cui sono contenuti degli elementi cellulari sottili ed affusati, nelle porzioni più profonde invece questa jalinosi, che può diffondersi più o meno profondamente, si continua in uno strato cellulare non jalinizzato ma ad elementi più addensati, al di là di cui le lamelle connettivali si presentano più lasse, divaricate ed edematose: nelle lacune più o meno ampie che esse così delimitano si notano degli elementi cellulari d'infiltrazione e dei globuli rossi. Più profondamente ancora, e sempre dove l'intima è molto iperplastica, il tessuto sottointimale si presenta fortemente rarefatto e degenerato; e più in là poi, ma questo non costantemente, si ritrova nuovamente un sottile strato di tessuto jalinizzato confinante con il limite interno della media. In questi strati profondi si rilevano altresì dei capillari neoformati, sebbene molto scarsi, che sembrano provenire dalla media, e che sono infarciti di globuli rossi e bianchi. Non si notano precipitati di calce. Tra le fibre connettivali iperplastiche del tessuto sottointimale si trovano anche degli elementi che per il loro comportamento morfologico si avvicinano al tessuto muscolare liscio embrionale: io metto in rapporto tale neoproduzione di fibre muscolari con un processo metaplasico delle fibre connettivali stesse.

Colla *colorazione di Weigert* si mettono in evidenza nell'avventizia dell'arteria polmonare delle rare e sottili fibre elastiche bene colorate; anche normale nel suo sviluppo e nella conformazione generale è lo spesso strato delle fibre elastiche che normalmente fa parte della media: le fibre elastiche infatti assumono qui un colorito violetto e sono più o meno grosse e flessuose, ad eccezione però delle zone rarefatte e degenerate della media stessa, e già rilevate. Nei focolai di ispessimento dell'intima si rileva invece una forte iperplasia delle fibre elastiche, che si fa più evidente al limite dello strato jalinizzato che confina con il lume vasale: qui le fibre elastiche vengono ad abbozzare quasi uno strato. Le fibre elastiche neoformatesi in corrispondenza dell'intima iperplastica si presentano però degenerate: sono infatti male colorabili, assumono una tinta per lo più nerastra, non sono bene individualizzabili nella loro semplicità anatomica e si presentano rigide o spezzettate e ridotte in accumuli di varia grandezza, che si colorano in nero con il metodo di Weigert.

c) Il *fegato* presenta tutte le note caratteristiche della stasi cronica. Si rileva infatti una fortissima congestione sanguigna tra le travate delle cellule epatiche; queste ultime in massima parte si presentano rigonfiate, a protoplasma che assume molto male i colori di eosina ed a nucleo anch'esso male colorabile; molte cellule epatiche sono ridotte di volume, altre invece si pre-

sentano più grosse del normale ed a nucleo ampio, vescicolare, ben colorato con l'ematossilina. Le pareti venose sono molto ispessite, e travate connettivali, più o meno ampie, attraversano il parenchima epatico; esse si presentano infiltrate, a focolai o diffusamente, da elementi parvicellulari, in prevalenza linfociti, che hanno la tendenza a disporsi perifericamente attorno ai vasi a pareti più o meno spesse che attraversano tali travate connettivali. Anche a carico dei *reni* si trovano istologicamente le note di una forte stasi sanguigna ed edema, unitamente a fatti d'infiltrazione interstiziale: il protoplasma delle cellule dei tubuli contorti si presenta in degenerazione jalino-granulosa ed in rigonfiamento torbido, l'epitelio dei tubuli della sostanza midollare è discretamente conservato, in massima parte è però sfaldato dentro ai lumi tubulari. Le pareti dei vasi più grossi sono ispessite. Inoltre in corrispondenza della sostanza corticale si rileva, sebbene in assai minor numero e non con quella frequenza che fu dato rilevare a carico del tessuto polmonare, la presenza di piccoli infiltrati rotondeggianti della stessa struttura ed ad uguale situazione perivasale di quelli notati in corrispondenza del parenchima polmonare, composti cioè da cellule epitelioidi, linfociti e cellule giganti non del tipo Langhans.

Nessuna particolare alterazione si nota a carico delle fibrocellule muscolari del *cuore* e del suo tessuto interstiziale. A carico della *milza* si nota un forte aumento del suo normale contenuto sanguigno ed una forte iperplasia dei suoi setti connettivali e delle pareti dei vasi più grossi.

I piccoli vasi di tutti gli organi non presentano alcuna particolare alterazione, specialmente per quanto riguarda i processi di endoarterite obliterante, come furono riscontrati a carico delle arteriole polmonari.

Nessun fatto degno di particolare menzione è riscontrato all'esame microscopico a carico dei vari strati delle pareti aortiche.

L'esame istologico, quindi, se è venuto a confermare anche dal lato microscopico la diagnosi anatomica formulata all'autopsia, ci ha messo però in rilievo, come reperto impreveduto e non sospettato, la presenza di quei granulomi miliarici e submiliarici, sopratutto a carico di ambedue i polmoni, che non erano rilevabili macroscopicamente e che hanno altrimenti indirizzato il nostro pensiero e le nostre indagini patogenetiche e cliniche.

*
* *

Il caso da me descritto deve quindi ritenersi, come ce ne fa fede il quadro anatomico, *una sclerosi primitiva dell'arteria polmonare, di probabile natura sifilitica, con secondarie lesioni bronco-polmonari di sicura etiologia luetica.*

La primitività della lesione sclerotica a carico dell'arteria polmonare è dimostrata in primo luogo dall'assenza di lesioni croniche a carico dei due polmoni e molto avanzate tali da potere spiegare la cospicua lesione arteriosa, e poi dalla mancanza di vizi o malformazioni cardiache congenite od acquisite, sopratutto della stenosi ed insufficienza mitralica, di alterazioni congenite a carico delle vene polmonari, dell'assenza di ristrettezza dell'aorta, e di fatti di mediastinite cronica, o di sinfisi pleuriche o pericardiche, dalla mancanza di deviazioni a carico della colonna vertebrale, ecc. Mancavano anche completamente lesioni arteriosclerotiche a carico dell'aorta e degli altri vasi della grande circolazione centrale e periferica, mentre che nei casi anatomici

citati e studiati da Brachetto-Brian, oltre alla sclerosi della polmonare, si aveva contemporaneamente l'arteriosclerosi dell'aorta ed in alcuni casi anche del sistema arterioso periferico.

In particolare poi la presenza dei processi endoarteritici iperplastici ed obliteranti così chiaramente evidenti e così generalizzati, avvicina, per ragioni di analogia, la lesione da me studiata ad un altro quadro morboso noto, alla sclerosi primitiva ed isolata dell'arteria polmonare ad etiologia ancora oscura, in cui i fatti di endoarterite a carico dei piccoli vasi, assumono il carattere di lesioni primitive.

Ed anche nel mio caso le lesioni endoarteritiche a carico dei piccoli vasi debbono essere interpretati come molto importanti per l'evoluzione dell'intero processo morboso: solamente ciò ammettendo possiamo spiegarci la rilevante ipertrofia raggiunta dal ventricolo destro, senza che esistessero altre lesioni che avessero potuto causarla.

Nè io credo che le scarse e parziali aderenze pleuriche riscontrate nel mio caso possono rappresentare una parte essenziale nel determinismo delle gravi lesioni sclerotiche rilevate a carico dell'arteria polmonare: valgono a questo proposito le osservazioni fatte prima di me da altri Autori (Mattirolo, Gamna e Guccione) per le sclerosi primitive ed isolate da loro studiate. Infatti, pure non negando la grande importanza che debbono assumere i fatti di sinfisi pleuriche, quando sono molto diffuse ed avanzate, nella produzione di lesioni sclerotiche a carico della polmonare attraverso i meccanismi e le alterazioni funzionali note, che determinano aumento della pressione sanguigna nel piccolo circolo, ripugna, come afferma Mattirolo, assegnare ad una alterazione così frequente, qual'è la sinfisi pleurica, un ruolo molto importante nella genesi di un quadro morboso che è in contrapposto tanto raro.

D'altra parte in una larga percentuale di casi di sclerosi primitive ed isolate dell'arteria polmonare, in cui non furono trovate aderenze pleuriche, i caratteri anatomici macro- e microscopici, ritenuti come particolari a tale lesione, furono sempre presenti e costanti, identici in intensità e localizzazione a quelli che si riscontrano nei casi in cui esistevano, unitamente alla sclerosi, sinfisi pleuriche totali o parziali, uni- o bilaterali. Tutto ciò ci permette quindi di non dare una parte essenziale alle circoscritte aderenze pleuriche riscontrate nel mio caso nel determinismo patogenetico della sclerosi arteriosa da me osservata.

Nè tale sclerosi può ritenersi come l'espressione di una pura arteriosclerosi generalizzata, interessante, oltre i vasi della grande circolazione, anche le ramificazioni grosse, medie e piccole dell'arteria polmonare. Infatti oltre a mancare i fatti di arteriosclerosi a carico dell'aorta e degli altri vasi del circolo generale, unita alla quale la sclerosi della polmonare avrebbe dovuto allora presentarsi, sta di fatto che nella comune arteriosclerosi dell'arteria polmonare le lesioni sono in genere sempre limitate ai suoi rami grossi e medi e non si associano mai ai fatti di endoarterite obliterante delle arteriole, almeno come ammette il maggior numero degli Autori. Ma è sopratutto il com-

portamento istologico delle lesioni dell'arteria che ci indirizza diversamente a tale ipotesi.

Infatti se l'ispessimento dell'intima con iperplasia delle fibre elastiche in corrispondenza del tronco e delle diramazioni più grosse dell'arteria polmonare possono avvicinare le lesioni di queste parti a quelle arteriosclerotiche, sebbene non alle forme più pure di esse, il reperto istologico dei piccoli vasi ci mostra l'iperplasia del connettivo sottointimale senza neoproduzione di fibre elastiche e senza alcun interessamento della limitante interna: interessamento caratteristico dei processi presclerotici; ed anche quando esiste nei vasi medi una iperplasia dell'intima connettivale con presenza di fibre elastiche più o meno abbondanti, queste ultime mai provengono dalla limitante interna: mancano poi sempre i fenomeni degenerativi a carico dei focolai di endoarterite iperplastica. E se è vero che anche nella arteriosclerosi possono incontrarsi a carico delle pareti dei piccoli vasi fatti di ipertrofia ed iperplasia combinati dell'intima e della media, che portano all'aumento di spessore di tali pareti e ad una riduzione moderata dei lumi vasali, giammai si arriva invece alla obliterazione completa di essi, come avviene in contrapposto nelle vasculiti sifilitiche.

Del resto anche nei grossi rami dell'arteria, pure esistendo la iperplasia delle fibre elastiche e la degenerazione e tumefazione jalina dei fasci connettivali, sono assenti, non ostante che l'esame istologico sia stato condotto su molte sezioni dell'arteria polmonare, i focolai di disfacimento ateromatoso molto avanzati e quelli di calcificazione, propri dei processi arteriosclerotici gravi, ed in contrapposto esistono e una spiccata tendenza alla metamorfosi fibrosa del tessuto intimale ed una infiltrazione linfocitaria dei vasa vasorum dell'avventizia vasale, fatti particolari in genere ai processi luetici.

La sclerosi, l'ateromasia e la calcificazione possono considerarsi come diversi momenti d'una stessa variazione patologica e l'espressione anatomica di uno stesso fattore, cioè a dire l'ipertensione, che per quanto riguarda la genesi della sclerosi secondaria della piccola circolazione è da ritenersi come un fattore causale. Ora se è vero ciò che ammettono gli Autori che cioè la sclerosi resti pura quando le condizioni meccaniche che la determinano non sono molto intense, permettendo agli strati della parete vasale di adattarsi alle nuove esigenze di funzione, e che quando invece la tensione arteriosa si eleva, sopratutto in modo rapido, allora compaiono le alterazioni degenerative, come avviene per la stenosi mitralica, non si capisce perchè ciò non si verifichi per la sclerosi primitiva, dove l'endoarterite obliterante molto estesa da una parte, e l'ipertrofia molto rilevante del ventricolo destro, dall'altra, devono realizzare delle condizioni di ipertensione della piccola circolazione più alta che nella stenosi mitralica; e quando poi istologicamente si possono mettere in evidenza a carico del parenchima polmonare dei fenomeni strutturali così rimarchevoli (formazioni pseudocavernomatóse, ecc.), che non possono trovare la loro giustificazione morfologica se non in una forte ipertensione della piccola circolàzione stessa.

La rilevante ipertrofia del ventricolo destro si spiega infatti con la vasculite e l'endovasculite iperplastica ed obliterante dei piccoli vasi e con la generalizzazione di questi processi; e se a tutti gli altri fattori morbosi di ordine polmonare riscontrati nella malattia di Ayerza, e che contribuiscono notevolmente a perturbare la circolazione polmonare, si deve dare un ruolo di non scarsa importanza nella produzione di tale ipertrofia ventricolare, io credo invece che il fattore causale più importante si debba invece ricercare nell'endoarterite obliterante. La sclerosi primitiva ed isolata dell'arteria polmonare ed il mio caso, dove mancavano altre lesioni causali, lo dimostrano esaurientemente.

Per cui se io ritengo possibile che debbono interpretarsi come di natura sifilitica i processi di endoarterite iperplastica ed obliterante riscontrati a carico delle arteriole polmonari, e se dall'altra parte è anche vero che esistono delle lesioni in corrispondenza dei rami stessi dell'arteria avvicinabili a quelle arteriosclerotiche, si rilevano altresì in questi ultimi delle lesioni particolari (infiltrazione linfocitaria dei vasa vasorum, mancanza di focolai di ateromasia e di calcificazione, tendenza alla metamorfosi fibrosa, ecc.), che unitamente alle altre sicuramente accertate come di natura luetica, mi debbono fare necessariamente ammettere un *concomitarsi di lesioni arteriosclerotiche e sifilitiche a carico delle pareti stesse dell'arteria polmonare, sebbene le prime siano più rimarchevoli e preponderanti.* La iperplasia del tessuto connettivale sottointimale è verosimilmente da riferirsi all'azione diretta delle tossine specifiche sull'intima stessa, specialmente di quella dei piccoli vasi, come lo ritiene possibile Vanzetti per le arteriti sifilitiche in genere.

Che poi la lesione arterio-bronco-polmonare, da me riscontrata, possa essere ritenuta di natura sifilitica, non ostante le impossibilità incontrate a porre in evidenza l'agente specifico, si desume dai seguenti fatti morbosi più rilevanti, e cioè: *a*) dalla presenza di granulomi miliarici e submiliarici a situazione prevalentemente perivasale, diffusamente sparsi per tutto il parenchima polmonare, senza focolai di caseificazione o di calcificazione, senza cellule giganti tipo Langhans, ecc., e che dai caratteri istologici loro propri e classici si impongono per gomme miliariche; *b*) dal fatto della presenza dell'endoarterite obliterante delle arteriole polmonari che è un reperto comune alla vasculite sifilitica; *c*) dalla reazione di Wassermann che fu sempre fortemente positiva; *d*) dall'assoluta assenza di qualsiasi lesione tubercolare pregressa o recente a carico dei polmoni o delle glandole linfatiche degli ili polmonari e degli altri visceri, e dall'assenza di altri processi infettivi o tossi-infettivi a tipo granulomatoso; *e*) dalla presenza di uguali piccole gomme in altri organi (reni); *f*) *dai fatti di analogia coi casi citati nella letteratura* (Arrillaga, Elizalde, ecc.) *in cui fu potuto mettere in evidenza lo spirocheta sulle lesioni polmonari e sulle pareti stesse dell'arteria polmonare sclerotizzata; g*) dalla sede particolare, isolata e caratteristica, dell'affezione; dalla giovine età del soggetto, e così via.

Negativa fu del resto la ricerca del bacillo di Koch sulle sezioni del tessuto polmonare; negativa era stata anche la stessa ricerca sullo sputo prati-

cata reiterate volte durante i vari esami clinici a cui fu sottoposto il paziente nelle sue numerose ospedalizzazioni.

Nè la mancanza della spirocheta, non ostante che le ricerche in proposito siano state ostinatamente condotte, può infirmare il concetto da me sostenuto della etiologia luetica della lesione: infatti è noto a tutti gli istologi quanto sia difficile mettere in evidenza, anche con le tecniche più appropriate, la spirocheta nelle comuni lesioni sifilitiche, anzi alcuni Autori credono che ciò sia dovuto alla rapida scomparsa, per lisi, della stessa dai focolai granulomatosi; oppure, secondo Vanzetti, si pensa completamente all'esistenza di forme morfologiche del parassita diverse da quelle oggi a noi note.

Dall'altra parte erano presenti nel mio caso i processi granulomatosi specifici e caratteristici della lesione sifilitica, cioè le gomme miliariche e submiliariche, molto numerose e diffusamente sparse in ambedue i polmoni, che non possono lasciare sussistere dubbi in proposito.

Nè invero intendo ritenere come specifiche certe forme spirochetiche da me riscontrate col metodo dell'impregnazione argentica del Levaditi, sia perchè la loro morfologia non era corrispondente a quella classica della spirocheta pallida e sia anche perchè, secondo Schmorl, è impossibile potere per ora distinguere la spirocheta della sifilide da altre specie di spirocheta che accompagnano, insieme ad altri germi, le cangrene e sopratutto anche le putrefazioni lievi ed iniziali dei polmoni che sopravvengono per condizioni speciali di clima, quando la sezione cadaverica si ritarda oltre le 24 ore.

Ed anche se non si voglia ritenere come di natura sifilitica la sclerosi dell'arteria polmonare, sta di fatto che essa, comunque interpretata nella sua etiologia, rimane sempre la lesione primitiva rispetto alla sifilide bronco-polmonare, anzi in questo ultimo caso si può ammettere che essa abbia agito come fattore di localizzazione della sifilide sui polmoni.

Nè si può parlare di concomitanza delle due lesioni, nel senso voluto da Escudero, perchè non esiste alcun rapporto di sviluppo morboso fra di esse, giacchè mancano lesioni sifilitiche avanzate a carico di ambedue i polmoni, mentre la sclerosi dell'arteria raggiunge in contrapposto un grado molto cospicuo.

*
* *

Su alcuni particolari anatomici intendo ora richiamare l'attenzione, e cioè sull'iperplasia delle fibre muscolari lisce e sulle formazioni vasali pseudocavernomatose già rilevate all'esame istologico.

Per quanto riguarda la prima, fu notato come attorno ai vasi più grossi, specialmente attorno alle vene, si trovassero dei fasci di fibre muscolari lisce che circondano tali vasi, formando attorno ad essi una specie di manicotto di fibre muscolari, più o meno spesso e fitto, con le fibre variamente orientate, che in qualche punto si irradiavano unilateralmente nel tessuto interstiziale circostante per una estensione più o meno ampia. Oltre all'iperplasia tali fibre muscolari si presentano anche lievemente ipertrofiche.

È noto come l'opinione che attualmente prevalga circa la rigenerazione del tessuto muscolare liscio sia quella di coloro che considerano le fibre muscolari lisce più capaci di ipertrofia che di iperplasia. Contro questa opinione, diciamo così classica, esistono però altri Autori (Jakimovitdch, Stilling, ecc. e recentemente Aresu) che ammettono al contrario una tale iperplasia. Il reperto istologico da me osservato, dimostrante l'aumento numerico delle fibre muscolari lisce dell'avventizia delle vene, la quale pur essendo provvista di esse, non lo è mai così abbondantemente come potrei riscontrare nei miei reperti, ed i gettoni muscolari che si spingevano nel tessuto interstiziale in relazione con gli stessi fasci muscolari iperplasici dell'avventizia dei vari vasi, mi permette di potere confermare tali fatti di iperplasia. Nè esistevano in vero stati anaplasici da parte di tessuti connettivali tali da potere spiegare altrimenti, per successiva metaplasia, la genesi di tali fibre muscolari lisce.

Io convengo poi con Pepere nell'ammettere che tale iperplasia ed ipertrofia dei muscoli lisci debba avere un significato compensatorio, perchè pare che essa sopravvenga, sebbene non frequentemente, specialmente negli stati congestivi gravi del polmone, in cui è richiesto un forte aumento di lavoro per facilitare lo scarico sanguigno: la localizzazione infatti prevalente di tale iperplasia muscolare intorno alle vene polmonari in particolare modo (è noto come le vene abbiano la loro avventizia più abbondantemente provvista di fibre muscolari lisce che quella degli altri tipi vasali) ci rende ben ragione di tale fatto.

Inoltre un altro stimolo molto importante per tale iperplasia si deve riconoscere anche a quei processi di vasculite cronica che avvengono a carico delle pareti dei vasi quando questi ultimi attraversano organi cronicamente infiammati ed in cui si ha anche ipertrofia ed iperplasia delle fibre muscolari lisce dell'intima e dell'avventizia (Jores, Aresu), ma dove l'iperplasia non raggiunge mai quel grado così cospicuo che si avvera quando si ha bisogno di una funzione compensativa. Aresu dà anche importanza alla nota ricchezza di istiociti dell'avventizia dei vasi nella produzione dell'aumento dei fasci muscolari avventiziali, specialmente nei processi infiammatori.

Come formazioni di natura compensativa debbono interpretarsi anche i pseudocavernomi osservati all'esame istologico, e più sopra descritti, sparsi per tutto il parenchima polmonare di ambedue i polmoni ed abbondantemente. Già dissi che essi debbono ritenersi prodotti o per la eccessiva dilatazione dei canalicoli neoformatisi in seno al tessuto connettivale derivante dal processo endoarteritico delle arteriole, che portavano ad una ricanalizzazione del vaso occluso più o meno totalmente (intorno ai quali si sia avuta poi una reazione, con ispessimento, del connettivo neoformato), o come formazioni pseudocavernomatose originatesi dalla dilatazione del lume vasale principale, a cui si sia unita anche la forte dilatazione dei lumi di quei piccoli rami delle arterie bronchiali destinate alle divisioni dell'arteria e delle vene polmonari, che formano, come già dissi, intorno ai vasi suddetti una ricca rete capillare, ed anche qui

con il susseguente ispessimento delle loro pareti. È pacifico allora l'ammettere che la forte dilatazione dei lumi di tali vasi si sia avverata per l'impellente necessità dello stabilirsi di un circolo collaterale per l'ostacolo alla circolazione prodottosi per l'endoarterite obliterante e generalizzata delle arteriole polmonari. Tutto infatti il sistema circolatorio dei vasi bronchiali nelle sue varie suddivisioni (bronchiale, ilare, pleurico e vasale) è fortemente congesto e molto dilatato.

Un altro reperto istologico da mettersi in particolare evidenza è quello delle ampie lacune sanguigne già notate all'esame microscopico.

Infatti se alcune di esse sono dei vasi capillari fortemente ectasici per la stasi sanguigna, altre debbono ritenersi, con molto fondamento, come delle piccole vene dilatate così ampiamente da rendere plausibile il sospetto che a cavaliere di tale lesione stiano dei fatti di ipoplasia costituzionale od acquisita delle pareti vasali stesse: fatti di ipoplasia che non devono interessare unicamente le sole pareti venose, ma forse anche quelle arteriose.

*
* *

Ora se clinicamente la sintomatologia del caso occorso alla mia osservazione non si differenzia molto da quella data dalla sclerosi primitiva ed isolata dell'arteria polmonare (e come in quest'ultima anche la diagnosi clinica non venne posta in modo esatto e si pensò infatti ad un vizio mitralico in scompenso), anche il reperto anatomico è uguale a quello della sclerosi primitiva ed isolata per quanto riguarda l'endoarterite obliterante, la sclerosi e la dilatazione dell'arteria polmonare, nonchè la forte ipertrofia del ventricolo destro; se ne allontana però per la presenza delle gomme miliariche sparse per tutto il tessuto di ambedue i polmoni. Da questo punto di vista il mio caso presenta allora molta analogia e più intime connessioni con la sindrome descritta da Arrillaga nel 1922.

Arrillaga infatti ammette, come già ebbi occasione di dire più sopra, che non esiste che una sola lesione dell'arteria polmonare con tutti i caratteri ben noti della lesione cronica ed è una lesione sifilitica, che è sempre primitiva. L'aspetto clinico ed anatomo-patologico del quadro morboso può arricchirsi della presenza d'una lesione cronica polmonare, sifilitica oppure no, d'una stenosi mitralica, ecc., ma queste lesioni non sono fattori causali della sclerosi, sono tutto al più da ritenersi come fattori di localizzazione. Le lesioni croniche polmonari agiscono come un traumatismo, svegliando ed attirando le lesioni sifilitiche sull'arteria.

In verità io ritengo che non si possa pensare, se non in via puramente ipotetica, ad una primitività della lesione sifilitica dell'arteria polmonare, quando nei polmoni sono anche presenti alterazioni croniche ad uguale etiologia e molto avanzate nel loro sviluppo. Perchè allora può benissimo anche ritenersi che le lesioni polmonari siano le primitive e la sclerosi dell'arteria secondaria ad esse, e si può anche pensare, seguendo lo stesso concetto di Arrillaga, che

le lesioni della polmonare, di natura non luetica, possono agire come fattori di localizzazione della sifilide dei polmoni. In questo caso è allora più prudente ammettere una concomitanza delle due lesioni, e lo stesso Arrillaga sembra non essere alieno a tale concetto quando scrive che « *la lesion de l'artére pulmonaire nettement syphilitique n'était pas la conséquence de la lésion chronique pulmonaire: il s'agissait de processus contemporaines* ». Infatti per sostenere la concezione di Arrillaga occorreva dimostrare al tavolo anatomico e la primitività della lesione dell'arteria polmonare e che quando erano presenti affezioni croniche del polmone, fossero esse o non di natura luetica, od alterazioni del cuore, ecc. le lesioni dell'arteria polmonare presentassero istologicamente i caratteri dell'arterite sifilitica.

Ora Arrillaga non è riuscito fino ad ora a dare la dimostrazione anatomopatologica esatta dell'ipotesi da lui ammessa: non ha presentato cioè nessun caso avente come substrato anatomico una sclerosi primitiva della polmonare. Infatti delle sette osservazioni da lui pubblicate nel n. 20 della *Semana Medica* del 1924, le osservazioni II, III, V e VI e forse anche la I dimostrano una sclerosi della polmonare interessante le grosse e piccole ramificazioni, senza lesioni croniche polmonari, e non esistono sopratutto lesioni di natura sifilitica tali da permettere l'induzione che anche le lesioni della polmonare fossero d'uguale natura; l'osservazione VII non ha alcun reperto di autopsia; l'osservazione IV dimostrò al tavolo anatomico un'arteriosclerosi dell'arteria polmonare con aneurisma sacciforme della branca sinistra della stessa ed ipertrofia e dilatazione del ventricolo destro, broncopneumonite sifilitica, sclerosi del tessuto polmonare con bronchiettasie generalizzate (sulle preparazioni istologiche fu inoltre messo in evidenza il treponema nel tessuto polmonare e nelle pareti dell'arteria polmonare). È stato per ragioni di analogia con quest'ultimo caso illustrato insieme ad Elizalde che Arrillaga ritenne di natura sifilitica tutte le altre sclerosi dell'arteria polmonare da lui osservate.

Nè i fasci connettivali composti di tessuto sclerotico che interessavano i polmoni di qualchè caso e che andavano aumentando man mano che la panarterite diminuiva il calibro dei vasi possono essere rigorosamente ritenuti sempre di natura luetica sopratutto quando mancano le lesioni specifiche chiaramente accertate.

Delle osservazioni quindi riportate da Arrillaga a conforto della tesi da lui sostenuta, della primitività cioè delle lesioni dell'arteria polmonare, e corredate dal riscontro anatomo-patologico, nessuna riesce a dimostrare tale ipotesi, perchè rilevano la presenza anche di concomitanti lesioni luetiche broncopolmonari abbastanza avanzate; per la cui esistenza è allora impossibile determinare quale sia la lesione primitiva.

Anche il caso recentemente studiato da Crespo Alvarez di stenosi polmonare acquisita, in cui l'Autore ammette trattarsi di una sclerosi primitiva luetica dell'arteria polmonare, è stato illustrato solamente dal lato clinico e manca di reperto anatomico.

Anche a proposito del caso pubblicato da Warthin di infermità di Ayerza in cui fu riscontrata un'arterite polmonare sifilitica, non si tratterebbe di malattia di Ayerza, secondo almeno gli Autori Argentini.

Il caso da me illustrato mette in evidenza invece delle avanzate lesioni sclerotiche dell'arteria polmonare con ben distinti fatti di endoarterite obliterante, senza alcun particolare fatto morboso che possa essere considerato come un fattore causale di essa: ed esso quindi dimostra la primitività della sclerosi dell'arteria polmonare.

L'assenza di alterazioni croniche molto avanzate a carico di ambedue i polmoni nel mio caso, e la presenza invece di numerose gomme miliariche e submiliariche a situazione prevalentemente perivascolare e peribronchiale e di piccoli ed iniziali focolai sclero-gommosi, dimostrano ancora che *tali lesioni polmonari, sicuramente di natura sifilitica, si devono considerare secondarie alla sclerosi dell'arteria polmonare.*

Nessun fatto contrario infatti ci impedisce dall'ammettere che, evolvendo ulteriormente, il quadro morboso descritto si sarebbe nei polmoni ulteriormente complicato con lesioni bronchitiche e peribronchitiche, con la formazione di estesi ammassi cicatriziali e sclero-gommosi, con la presenza di bronchiettasie e di tutte quelle altre lesioni croniche di natura sifilitica (il cui stato iniziale era nel mio caso segnato dalla presenza delle piccole gomme), rilevate nei casi descritti da Ayerza, Arrillaga, Escudero, Brachetto-Brian, ecc., in uno stadio però molto più avanzato del processo morboso e della loro evoluzione, ed alle cui lesioni, unitamente a quelle cardio-arteriali, si deve la sintomatologia caratteristica che ha preso il nome di «Malattia di Ayerza-Arrillaga».

La malattia di Ayerza presenta così dei quadri anatomo-patologici comuni e non affatto particolari o patognomonici ad un quadro morboso speciale: è però l'associazione caratteristica di essi e la loro successione morbosa (sclerosi dell'arteria polmonare con forte ipertrofia del ventricolo destro e poi lesioni croniche bronco-polmonari sifilitiche più o meno avanzate) che possono dare ad essa un'autonomia anatomica e quindi patologica.

Ed è anche l'accertata etiologia sifilitica dell'affezione e la primitività della lesione della polmonare che ci permettono di potere differenziare tale quadro morboso da quello ammesso per la sclerosi secondaria dell'arteria polmonare. Per cui io non condivido l'opinione di Brachetto-Brian che anche le lesioni croniche e banali dell'apparato bronco-polmonare, insieme alla sclerosi. semplice dell'arteria polmonare, possono essere considerate come malattia di Ayerza-Arrillaga.

Infatti se si ammette la concezione patogenetica di Ayerza, ed Arrillaga in primo tempo, cioè che trattasi di una sclerosi dell'arteria polmonare susseguente a lesioni croniche bronco-polmonari, siano pure quest'ultime di natura sifilitica, allora la forma morbosa descritta per primo da Ayerza non si allontana da quella classica ben nota, conosciuta fin dai tempi di Traube, e quindi non si potrebbe avere la pretesa di dare un nome nuovo ad una sindrome conosciuta da molto tempo, anche considerando come sifilitiche le lesioni bronco

polmonari. Nessuna rimarchevole differenza di sintomatologia esiste in vero fra i due quadri morbosi. E l'ipertrofia del ventricolo destro è anche presente nella forma secondaria, sebbene non raggiunga quei gradi cospicui che si hanno quando esiste l'endoarterite obliterante dei piccoli rami dell'arteria polmonare, e la cianosi e l'iperglobulia possono raggiungere anche nelle stesse forme secondarie di sclerosi della polmonare gradi molto elevati.

Inoltre la concezione di Escudero, della concomitanza cioè delle lesioni croniche broncopolmonari e di quelle dell'arteria polmonare, sempre esse di natura sifilitica, è ipotetica, e tale concomitanza non è stata ancora dimostrata in forma incontrovertibile. È vero che in primo tempo Escudero aveva ammesso l'esistenza di una iperglobulia permanente e progressiva, accompagnata a pletora vera, e dovuta ad uno stimolo primitivo sul midollo, come sintoma caratteristico della malattia di Ayerza, però in un secondo tempo affermò l'esistenza invece di una nuova forma clinica di eritrocitosi acquisita e primitiva per reazione midollare ortoplastica del midollo delle ossa lunghe, ad etiologia sifilitica, accompagnata ad un processo bronco-polmonare isolato o congiunto ad una sclerosi dell'arteria polmonare, *in cui se il quadro polmonare dà una caratteristica clinica alla forma morbosa, se ne può accettare anche l'esistenza senza la concomitanza di esso (malattia di Escudero)*. Ed anche egli ammette ora che la poliglobulia (che evolve senza splenomegalia e s'accompagna a rigenerazione fisiologica) ha nella malattia di Ayerza sempre un carattere compensativo, giacchè il midollo osseo tende con l'aumento dei globuli rossi a rimediare all'imperfetta ossigenazione del sangue e dei tessuti dell'organismo.

Parmi che il caso da me illustrato convalidi invece esaurientemente l'esistenza di una lesione primitiva dell'arteria polmonare, a cui possono susseguire lesioni secondarie bronco-polmonari ad etiologia luetica, come sono ammesse nella malattia di Ayerza, e dia alla lesione della polmonare una individualità patologica propria che la differenzia dalle altre sclerosi dello stesso vaso.

*
* *

In attesa di ulteriore casistica e descriminazione dell'argomento, data la scarsezza della prima e la varietà anatomo-clinica con cui suole presentarsi la sclerosi della polmonare, ritengo, almeno per ora, prematura l'ipotesi avanzata da Arrillaga che cioè non esista una lesione secondaria dell'arteria polmonare, e che si abbia invece sempre una sola lesione cronica dell'arteria polmonare, determinata dalla sifilide, lesione che è sempre primitiva, e che può presentarsi od assolutamente isolata od accompagnata e complicata a lesioni bronco-polmonari o cardiache.

Io credo invece per ora che oltre ad una sclerosi dell'arteria polmonare secondaria a lesioni croniche dei polmoni, a lesioni congenite od acquisite del cuore, specialmente a stenosi mitralica, a sinfisi pleuriche e pericardiche, ecc., e sicuramente accertata, bisogna ammettere anche una sclerosi primitiva del-

l'arteria polmonare, e che a questo proposito, occorre distinguere una sclerosi primitiva ed isolata, la cui etiologia non è stata ancora sufficientemente chiarita, da una sclerosi primitiva dell'arteria polmonare, che può presentarsi od isolata, e con i caratteri morfologici più o meno netti dell'arterite sifilitica, oppure può complicarsi secondariamente a lesioni bronco-polmonari croniche ad etiologia sicuramente luetica (malattia di Ayerza-Arrillaga), ed il mio caso dimostra quest'ultima evenienza.

Io ritengo che lesioni bronco-polmonari di natura specifica siano sempre, o per lo meno nel maggior numero di casi, secondarie alla sclerosi primitiva stabilitasi nell'arteria polmonare.

Quando le lesioni polmonari sono assenti, allora con molta probabilità, il quadro morboso può ritenersi non molto avanzato dal lato anatomico, quantunque lo possa essere del lato clinico, perchè l'endoarterite obliterante dei piccoli vasi, la sclerosi e l'ectasia dell'arteria polmonare, complicati o no ad altri fatti morbosi intercorrenti o sopravvenuti, sono fattori che da soli possono portare anche all'asistolia cardiaca.

Quando sono presenti lesioni croniche polmonari non specifiche e vizi di cuore congeniti od acquisiti (specialmente la stenosi mitralica) o sinfisi pleuriche o pericardiache, ecc., ritengo anch'io in via d'ipotesi non improbabile che questi fattori morbosi, in un terreno sifilitico acquisito od ereditario, possano agire come mordenzanti sull'arteria polmonare favorendo impiantarsi in essa, specialmente nelle arteriole, del virus sifilitico.

D'altra parte anche una sclerosi dell'arteria polmonare, anche non specifica, può a sua volta agire come mordenzante per la localizzazione nei polmoni di processi specifici di natura luetica.

Anche nella sclerosi sifilitica dell'arteria polmonare, come in quella ad etiologia oscura, l'endoarterite iperplastica ed obliterante delle arteriole polmonari acquista il carattere di lesione primitiva e costante ed è la caratteristica anatomica di tutto il processo morboso.

Il processo sifilitico s'inizia dalle piccole arterie, od in esse molto più rimarchevole, a causa della semplicità della loro struttura, mentre nel tronco e nelle grosse branche la ricchezza di tessuto elastico e muscolare e la particolare struttura delle loro pareti rende più complicata l'interpretazione delle lesioni. Penso però che considerando quanto è conosciuto circa i rapporti che intercendono fra variazioni della pressione sanguigna ed arteriosclerosi generale, considerando anche il fatto ammesso da tutti gli Autori che nella stessa arteria polmonare la sclerosi secondaria è legata all'aumento della pressione nel piccolo circolo sanguigno, anche nella sclerosi sifilitica della stessa arteria si deve dare valore all'ipertensione nella genesi delle lesioni sclerotiche, nel senso che l'endoarterite obliterante delle arteriole polmonari realizzerebbe con l'aumento della tensione tutti quei fattori per l'insorgere del processo arteriosclerotico da una parte e per la localizzazione dell'altra sulle sue pareti del processo sifilitico.

Ora per quanto riguarda la malattia di Ayerza-Arrillaga, mentre Arrillaga, Elizalde ed altri autori parlano nettamente di una vera e propria arte-

rite sifilitica e sono riusciti infatti a mettere in evidenza a carico delle pareti dell'arteria polmonare stessa la spirocheta pallida. Brachetto-Brian invece afferma trattarsi di sclerosi ateromatosa dell'arteria polmonare e dice che anche quando i polmoni presentavano lesioni sifilitiche, le alterazioni riscontrate a carico dell'arteria polmonare non lo autorizzavano a parlare di sifilide arteriosa.

Per rendersi ragione del complesso patogenetico di questa sclerosi arteriosa, è necessario però ammettere l'esistenza di un fattore predisponente consistente in lesioni congenite (od acquisite per fatti tossi-infettivi) dei vari strati costituenti le pareti dell'arteria polmonare o solamente di alcuni di essi, disposizione creduta probabile anche per il processo arterio-sclerotico della grande circolazione, e che se si ritiene molto frequente nei vasi di quest'ultima, come si deve arguire dalla frequenza della lesione rispettiva, dev'essere molto rara a carico delle pareti dell'arteria polmonare. Solamente ciò ammettendo possiamo spiegarci la rarità della sclerosi dell'arteria polmonare, in genere, in contrapposto alla grande frequenza delle lesioni a carico del cuore, dei polmoni, delle pleure, ecc., che determinano ipertensione del piccolo circolo.

Parlerebbero forse nel senso di un tale fattore predisponente di ipoplasia vasale le ampie lacune venose con pareti molto assottigliate trovàte a carico del parenchima polmonare nei preparati istologici da me osservati, e più sopra già rilevate.

Palermo, settembre del 1927.

BIBLIOGRAFIA.

Ajello. *Sclerosi primitiva ed isolata dell'arteria polmonare, malattia di Ayerza-Arrillaga e malattia di Escudero.* Rivista Sanitaria Siciliana, 1928, fasc. n. 1 e 2.

Aresu. *I processi iperplastici del tessuto muscolare liscio.* Lo Sperimentale, 1923, anno LXXVII, fasc. V e VI.

Arrillaga. *Sclerosi dell'arteria polmonare.* Rivista Medica Latino-Americana, n. 118, 1925, (rec. in Riforma Medica, N. 9, 1926).

Id. *Sclérose de l'artère pulmonaire, secondaire à certains états pulmonaires chroniques (cardiaques noirs).* Archives des Maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, 1913.

Id. *Sclérose de l'artère pulmonaire (cardiaques noirs).* Soc. Méd. Hôp., 7 marzo 1924. Archives des malad. coeur, ecc., 1925.

Id. *Sclérose de l'artère pulmonaire (cardiaques noirs).* La Semana Medica, 1924, N. 20.

Id. *Les arteritis pulmonar (cardiacos negros).* Lib. El Ateneo, Buones Aires, 1925.

Ayerza L. *Maladie d'Ayerza, sclérose secondaire de l'artère pulmonaire (cardiaques noirs).* La Semana Medica, n. 1, 1925.

Id. *Estudio anatomo-clinico de las esclerosis del pulmon.* Ibid., n. 26, 1926.

Id. *Consideraciones sobre la denominacion de « enfermedad de Ayerza ».* Ibid., n. 33, 1925.

Banti. *Anatomia patologica,* Vol. I, Soc. Ed. Libraria, Milano, 1907.

Barlaro. *Un cas de maladie de Ayerza.* Revista de la Association medic. Argentina, 1917, (rec. in Arch. d. Mal. du Coeur, ecc., 1918).

Borelli. *Sopra un caso di arteriosclerosi polmonare.* Comun. alla R. Accad. di Medicina il 28 marzo 1913 (v. Gazzetta Osped. e Clin., 1913, n. 80).

BRACHETTO-BRIAN. *Concepto anàtomo-patologico de los cardiacos negros de Ayerza.* Revista de la Soc. de Medecina interna, Buenos Aires, tomo I, n. 15, 1925.
CANELLI. *Sifilide polmonare congenita.* La Pediatria, 1919.
CARNERA. La Prensa Med. Argent., 1920.
CASSARINI. *Sclerosi primitiva dell'arteria polmonare.* L'Ospedale Maggiore, n. 5, 1924.
CASTELLANO Y ORGAZ. *Algunas observaciones de esclerosis de la arteria pulmonar.* La Prensa Medica Argentina, n. 9, 1926.
CAVINA. *Stenosi sperimentale dell'arteria polmonare.* Archivio per le scienze mediche, vol. XXXIX, n. 14, 1915.
CORNIL e RANVIER. *Manuel d'histologie pathologique.* Alcan, Paris, 1907.
CRESPO ALVAREZ. *Stenosi sperimentale polmonare acquisite.* Arch. de Cardiologia y Hematologica, 1926 (rec. in Cuore e Circolazione, 1917, n. 2).
DIONISI. *Lezioni di anatomia patologica.* Cuore e Circolazione, 1907-1908-1909.
ID. *Su una causa rara di ipertrofia del ventricolo destro.* Comunicazione alla Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, 1894.
EHLERS. *Zur histologie der Arteriosklerose der Pulmonalarterie.* Virchow's Archiv, 1904.
ESCUDERO. *Enfermedad de Ayerza.* Relato leido en sesion especial en la Soc. de med. int. de Buenos Aires. La Semana Medica, 1926, n. 18.
ID. *Historia del concepto clinico de los cardiocos negros de Ayerza.* Ibid., 1926, n. 35.
ID. *Les cardiaques noirs et la maladie de Ayerza.* Archives des maladies du coeurs, des Vaisseaux et du sang, 1926, n. 7.
ID. *Sobre una nueva forma clinica de eritrocitosis primitiva.* La Semana Medica, n. 49, 1926.
FOÀ. *Trattato di anatomia patologica,* vol. I, p. VII: *Apparato respiratorio.* U. T. E. T., Torino.
FRUGONI. *Arteriosclerosi polmonare.* Morgagni, 1912, n. 36 e 39.
GAMNA. *Sull'arteriosclerosi polmonare.* Pathologica, 1921.
GIROUX. *Sclérose et athérome de l'artère pulmonaire. Rôle des conditions mécaniques.* Archives des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, 1910, n. 4 e 10, e Presse Médicale, 1912.
ID. *Sclérose et athérome de l'art. polm.* Thèse de Paris, 1910.
GOYENA. *Existe una « enfermedad de Ayerza? ».* La Semana Medica, n. 27, 1926.
GUCCIONE. *Contributo all'origine di speciali ipertrofie del cuore.* Pathologica, n. 405, 1925.
HART. *Sclerosi isolata dell'arteria polmonare.* Berl. Klin. Woch., 1916, 12, recensione in Gazzetta Osped. e Clin., n. 70, 1916.
HORNOWSKI. *Untersuchungen über Atherosklerosis* (*Atherosklerosis art. Pulm. Atherosklerosi beim Pferd,* ecc.). Virchow's Archiv, Bd. 215, 2, 1914.
KAUFMANN. *Trattato di anatomia patologica,* 1925, Vallardi, Milano.
KURT HENIUS u. O. RICHERT. *Zur Frage der Einwirkung von Kohlenstaubinhalation auf die Bindegewebsentwilxkung in der Lunge.* Zitschr. f. Tuber, Bd. 46, H. 2.
LAUBRY e THOMAS. *Le forme anatomo-cliniche delle arteriti polmonari nei sifilitici.* Bull. e Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris, 1927, rec. in Policlinico, Sez. Pratica, 1927, e Presse Medicale, 1927, n. 8.
LAUBRY et PARVU. *Lésion complexe de l'artère pulmonaire d'origine congénitale.* Société Médicale des Hôpiteaux, 1920; La Presse Medicale, n. 84, 1920.
LENOBLE, HOULLIER, PINEAU e POUZIN. *Sulla patogenesi della sclerosi dell'arteria polmonare.* Archives des mal. du coeur, ecc., n. 4, 1927.
LINDEN. *Isolierte Pulmonalsklerose im jüngsten Kindesaletr.* Virchow' s Archiv, Bd. 252, H. 1.
LJUNGDAHL. *Untersuchungen ü. die Arteriosklerose des Kleinen Kreislaufr.* Bergmann, Wiesbaden, 1915.
MARCHIAFAVA. *Sopra l'arteriosclerosi.* Atti della Società Italiana di Patologia, Palermo, 1908.
MARTINI T. y GOURDY C. A. *Una nuova observacion de la enfermedad de Ayerza: cardiacos negros. Su verdadero concepto clinico.* La Semana Médica, 1926, n. 29.
MARTINI TULLIO. *Muy breves comentarios sobre un articulo del D. P. Escudero titulado « Historia del concepto clinico de los cardiacos negros de Ayerza ».* Ibid., n. 38, 1926.
MATTIROLO. *Sulla sclerosi primaria dell'art. polmonare.* Archivio per le Scienze Mediche, vol. XLIV, 1921.
NATHAN M. *La maladie de Ayerza. La cardiopathie noire.* La Presse Médic., 1927, 49.
PARKES-WEBER. *Sur la signification pronostique de la polycytemie secondaire, ecc.,* Arch. mal. du coeur, 1913.

PATINO MAYER. *Arteriosclerosis de la pulmonar (cardiacos negros de Ayerza)*. La Semana Médica, 1916.

PEPERE. *Dell'iperplasia muscolare del polmone come esito raro d'infiammazioni croniche*. Gazzetta Medica Italiana, 32, 1906.

PEZZI. *Un caso di sclerosi primitiva dell'arteria polmonare*. Comunicazione alla Soc. Lombarda di Scienze mediche e biologiche. Gazzetta degli Ospedali e delle Clin., n. 62, 1923.

PILOTTI. *Sull'arterite primitiva diffusa del piccolo circolo*, Rivista Ospedaliera, n. 20, 1923.

POSSELT. *Die Erkrankungen der Lungenschlagader* in Lubarsch-Ostertag: Ergeb. d. allg. Path. u. Path. An., XIII Jahr, I Abt.

ID. *Sclerosi dell'arteria polmonare*. Munch. Mediz. Wochensc., 31, 1908 (rec. in Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1909, n. 134).

RATTONE. *Sull'infiammazione dell'arteria polmonare con speciale riguardo all'ateroma della medesima*. Archivio per le scienze mediche, vol. IX, 1886.

RIBIERRE e GIROUX. *Sclérose de l'artère pulmonaire secondarie a des proces bronco-pulmonaire*. Société médicale des Hôpitaux, 1921. La Presse Médicale, n. 90, 1921.

RIEUX. *Hématologie clinique*, 1924, Doin, Paris.

ROGER, WIDAL, TEISSIER. *Nouveau traité de Médecine*, fasc. XI: *Pathologie de l'app. respiratoire*. Masson, Paris, 1923.

SANDERS. *Sclérose primitive de l'artère pulmonaire avec hypertrophie du ventricule droit*. Archiv of inter. Med., Chicago; rec. in Archives des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, 1910.

SCHMIDTMANN. *Das Workommen der Arteriosklerose bei Jugendlichen u. seine Bedentung feir die Atiologie des Leidens*. Virchow's Archiv, Bd. 255.

SCHÜTTE. *Reichtsseitige Herzhipertrophie, hervorgerufen durch eine entizündliche Veränderung der Kleinen Lungenarterie*. Centr. f. allg. Path. Ziegler's, Bd. XXV, 1914.

SCIMONE. *Insufficienza della polmonare in corso di stenosi mitralica*. Cuore e Circolazione, n. 1, 1927.

SIGNORELLI. *Sulla sclerosi diffusa dell'arteria polmonare*. La Riforma Medica, n. 27, 1927.

TANAKA. *Beiträge zur Kenntnis der Lungansyphilis, beim Erwachesenen, zuglich über sogennante muskulare Lungenzirrhose*. Virchow's Archiv, Bd. 208, H. 3, 1912.

TORHOST. *Die histologischen Veränd. bei der Sklerose der Pulmonalarterie*. Ziegler's Centr. f. allg. Path., vol. XVI e Ziegler's Beitrage, XXXVI, 1904.

TUGENDREICH, citato da GUCCIONE.

VANZETTI. *Anatomia patologica del sistema circolatorio*. Trattato di anatomia patologica del FOÀ. U. T. E. T., 1920.

VAQUEZ. *Sclerosi primitiva dell'arteria polmonare*. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1926, n. 32.

VAQUEZ e GIROUX. *Sclérose généralisée de l'artère pulmonaire avec athérome. Rôle de l'hypertension dans la génèse de l'arteriosclerose*. Soc. méd. des Hôpit., Paris, 1908, rec. in Archives des Maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, 1909.

WODYNSKI, citato da GUCCIONE.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

FIG. 1. — Piccola gomma nel contesto del parenchima polmonare. (REICHERT, oc. IV, obb. 3).

FIG. 2. — Endoarterite obliterante di un piccolo ramo dell'arteria polmonare. (REICHERT, oc. IV, obb. 3).

FIG. 3. — Endovasculite obliterante. (REICHERT, oc. IV. obb. 5).

FIG. 4. — Formazione pseudocavernomatosa risultante dalla dilatazione dei vasi neoformatisi nel contesto di un processo endoarteritico obliterante. (REICHERT, oc. IV, obb. 5).

FIG. 5. — Formazione pseudocavernomatosa risultante dalla dilatazione dei vasa vasorum dell'avventizia di un vaso, il cui lume è occluso per un processo di endoarterite obliterante. (REICHERT, oc. IV, obb. 3).

FIG. 6. — Piccolo focolaio sclero-gommoso con cellule giganti nel contesto del parenchima polmonare. (REICHERT, oc. IV, obb. 3).

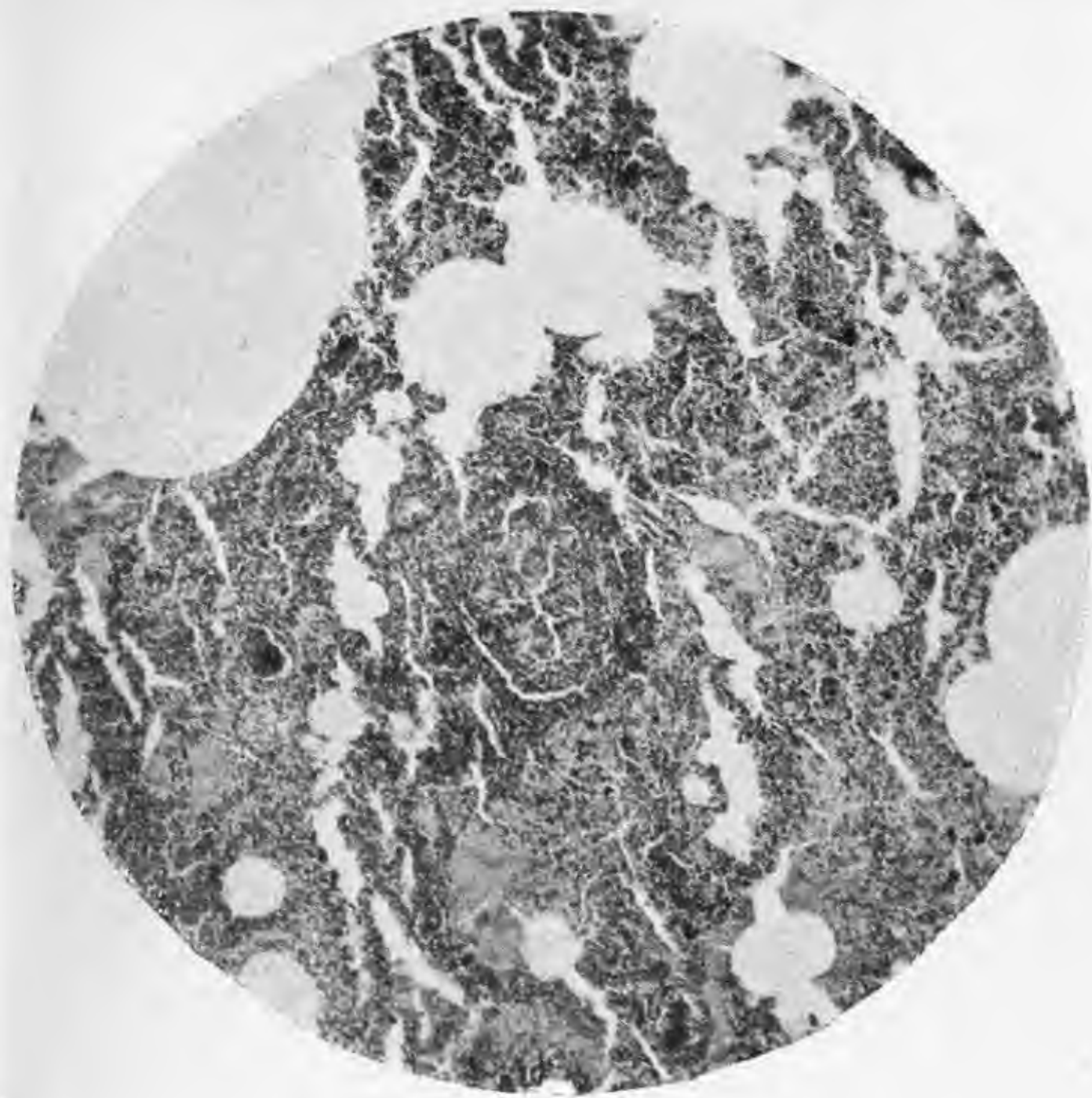



Fig. 1.

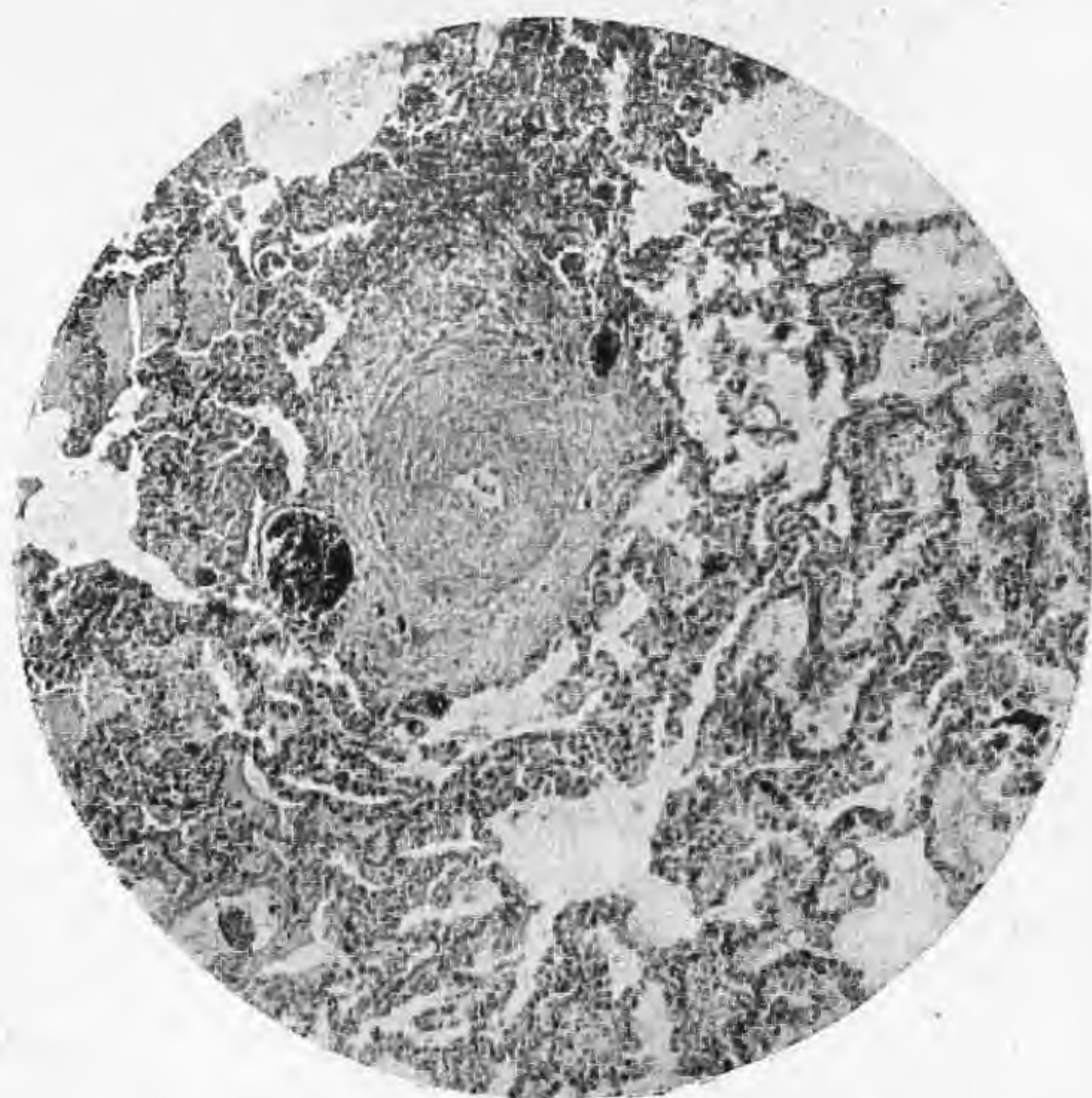



Fig. 2.

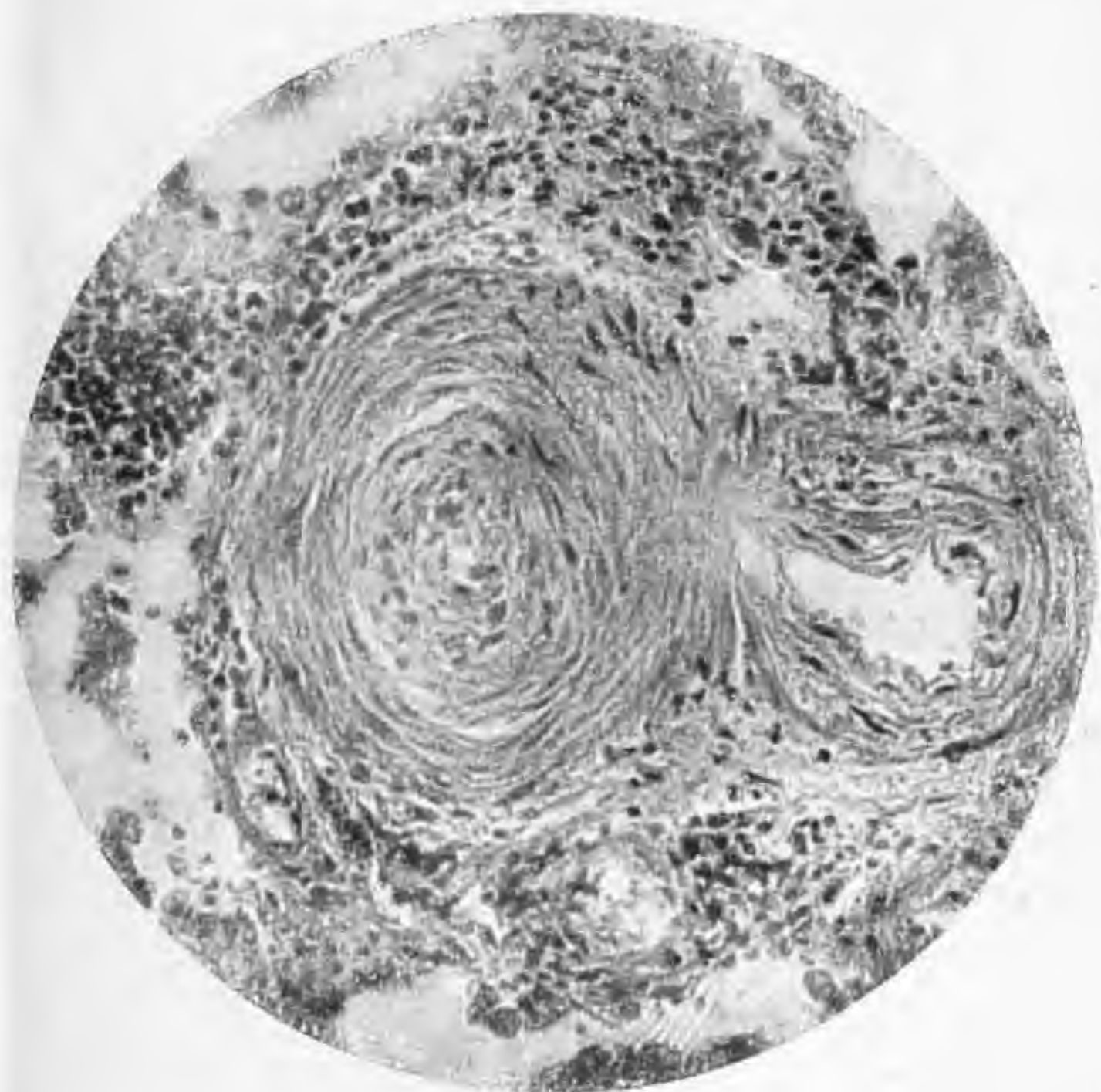



Fig. 3.

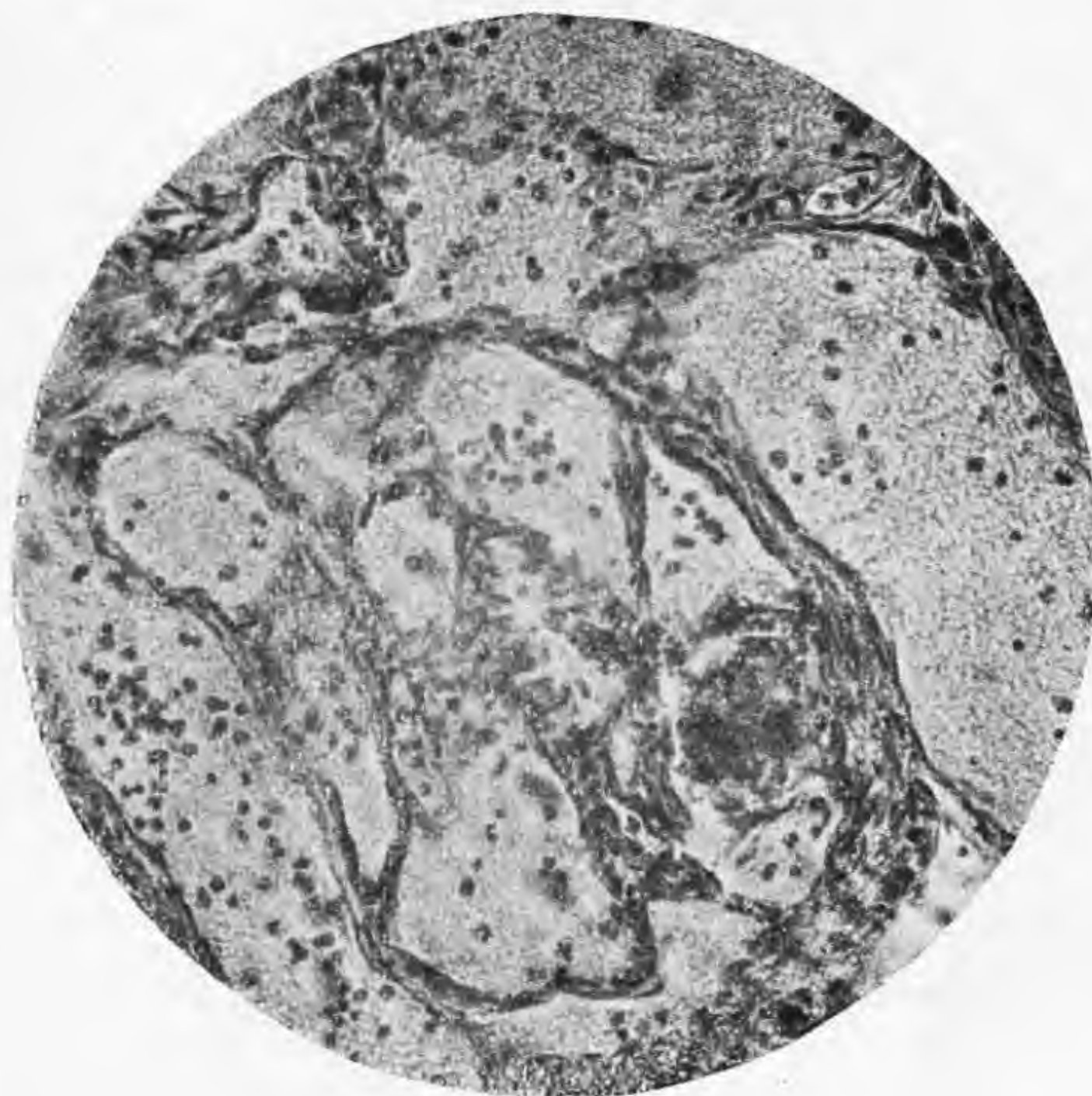
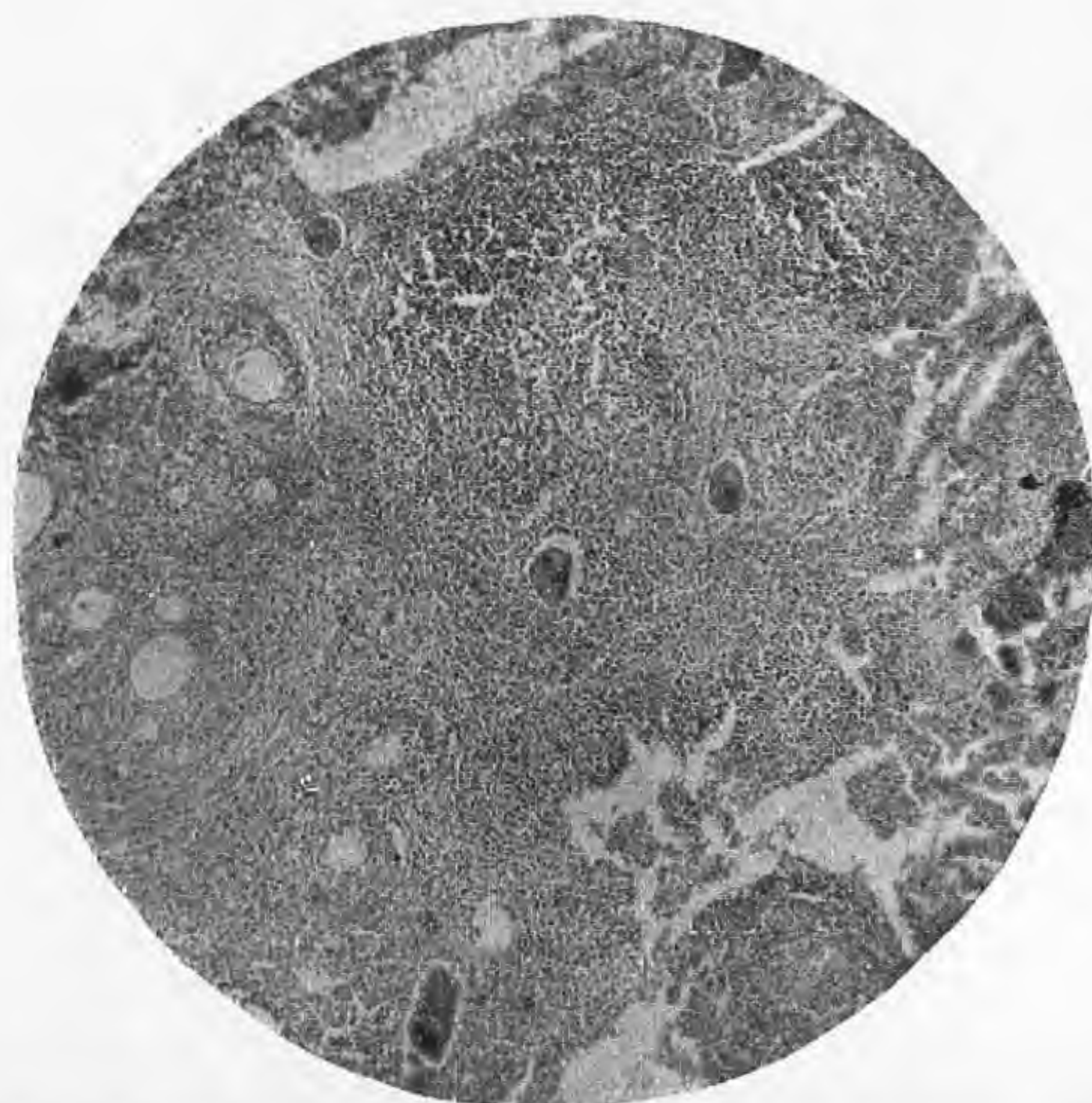
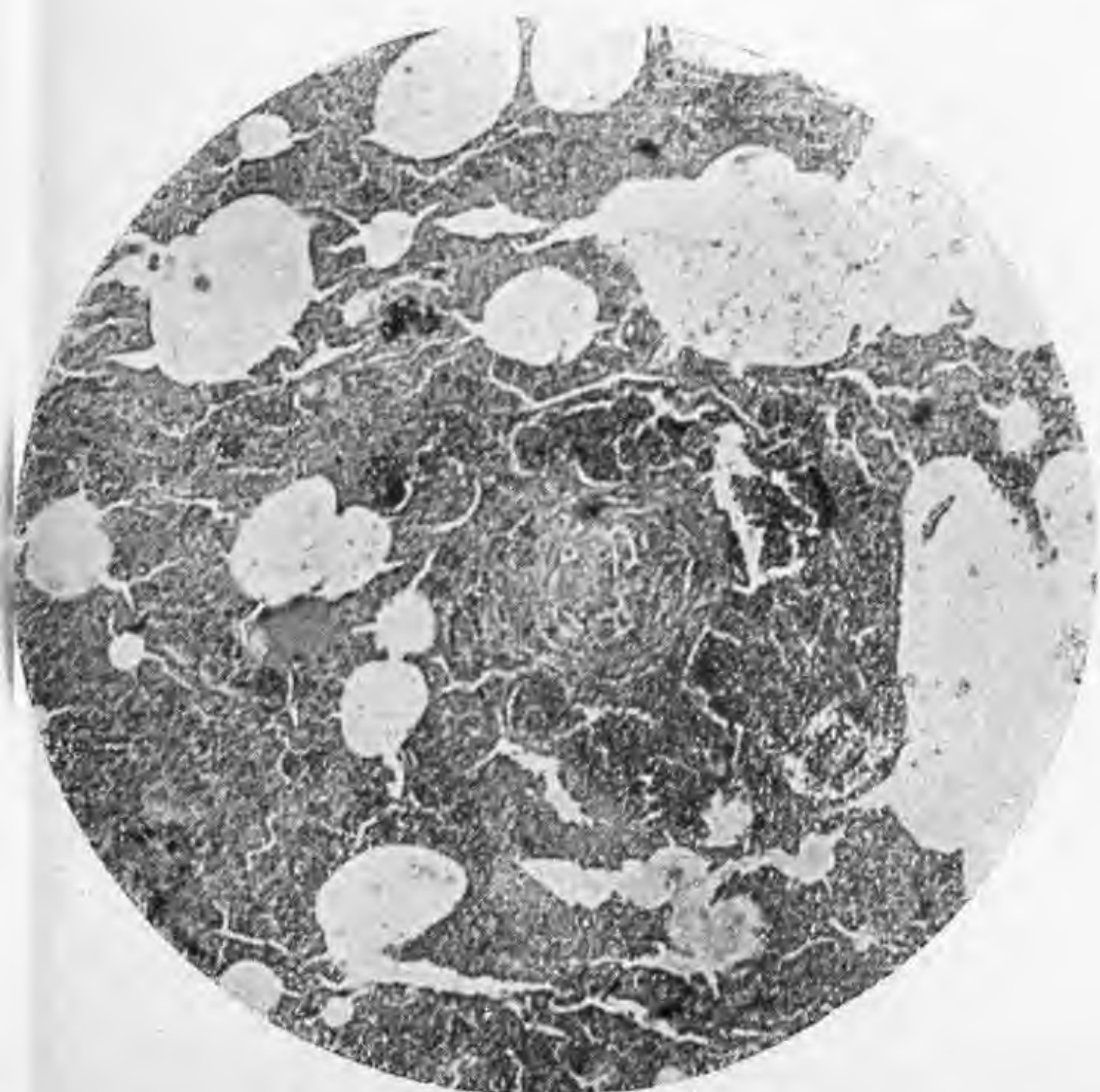



Fig. 4.

II.

OSPEDALE DI S. MARIA DELLE CROCI IN RAVENNA
SEZIONE MEDICA diretta dal prof. F. SCHIASSI

Carcinosi generalizzata linfangitica pleuropolmonare.

Dott. MARIO GAMBERINI, aiuto.

La carcinosi generalizzata linfangitica pleuro polmonare ha attirato in questi ultimi anni l'attenzione di molti studiosi che si sono adoperati per dare una veste clinica a questa forma morbosa, passata per molto tempo del tutto inosservata e disconosciuta.

Spetta a Troisier prima, e a Girode poi, la priorità di aver segnalato questa malattia; ma è merito sopratutto del Bard, dello Schmidt e recentemente del Dalla Volta l'aver data una esatta e dettagliata descrizione anatomo patologica della lesione, e l'aver tracciato i capisaldi per una diagnosi clinica.

È merito di questi ultimi autori se questa affezione ha raggiunto l'importanza di una entità clinica abbastanza ben definita. Indubbiamente la diagnosi *intra vitam* presenta difficoltà considerevoli, pur tuttavia è innegabile che molti progressi sono già stati fatti, e se un tempo la diagnosi di carcinosi generalizzata linfangitica pleuro-polmonare era ritenuta impossibile, oggi può essere avanzata con una certa approssimazione.

Condizioni indispensabili per arrivare a questo giudizio, come ebbe già a dire il Troisier, è l'essere a conoscenza che l'individuo in esame è portatore di un carcinoma. L'esistenza di un carcinoma latente o nascosto ai nostri mezzi di indagine rende la diagnosi pressochè impossibile.

La carcinosi generalizzata linfangitica pleuro-polmonare il più delle volte si sviluppa come complicazione di un carcinoma gastrico (Troisier, Féréol, Girode, Bard, Schmidt, Beger, Turrettini, Gerber, Dalla Volta e Valenti, ecc.) qualche rara volta da carcinoma dell'utero (Andral, Maurice Raynaud), della mammella (Bernard e Cain) e del pancreas (Giroux). La diffusione degli elementi neoplastici dallo stomaco alla rete linfatica pleuro-polmonare, avverrebbe per via retrograda come già aveva ammesso il Girode. Secondo questo Autore il punto di partenza dell'invasione carcinomatosa del polmone sarebbe rappresentato dai gangli linfatici prevertebrali nei quali sboccano i linfatici pleuro polmonari. La dimostrazione precisa dell'esistenza di connessioni linfatiche fra lo stomaco e i polmoni ci è stata fornita, oltre che dagli studi del Poirier e Cunèo e del Tendeloo, anche recentemente dal Moscati il quale ha

chiaramente dimostrato che i linfatici dello stomaco si scaricano nelle ghiandole linfatiche retrogastriche, le quali alla loro volta attraverso i linfatici retrosternali, sono in diretta comunicazione coi gangli dell'ilo dei polmoni e quindi colla rete linfatica polmonare. Si comprende quindi facilmente come l'invasione retrograda di queste vie linfatiche giunta all'ilo dei polmoni, possa estendersi anche alla rete linfatica intrapolmonare, favorita, come ritiene il Bard, dalla meccanica respiratoria.

Questa però non è l'unica via che possano seguire gli elementi neoplastici di un carcinoma gastrico, per invadere la rete linfatica pleuro-polmonare. Ortner, infatti, riferisce di un'ammalata affetta da carcinoma dello stomaco, in cui alla necroscopia si riscontrò una carcinosi linfogena del diaframma con consecutiva diffusione degli elementi neoplastici alla pleura e alla rete linfatica pleuro-polmonare.

Non è fatto cenno se i gangli dell'ilo partecipassero o no al processo; certo che in questi casi le ghiandole ilari vengono ad essere compromesse solo molto tardivamente, oppure possono anche rimanere indenni se, per il rapido decorso della malattia, l'individuo viene a morte ancor prima che l'invasione neoplastica sia arrivata all'ilo dei polmoni.

Secondo il Bard la carcinosi linfangitica pleuro-polmonare dal punto di vista anatomo-patologico può presentare tre aspetti diversi che egli distingue in tre gradi:

1) Il primo grado è costituito da una linfangite finissima e ad esso corrisponde un andamento clinico rapidissimo, con reperto fisico del torace negativo. Si arriva all'exitus due o tre giorni dopo l'insorgenza della dispnea.

2) Il secondo grado caratterizzato da una linfangite più appariscente, ha una evoluzione un po' più lenta e si accompagna a dispnea notevole, tosse secca, indebolimento del murmure.

3) Nel terzo grado al blocco completo del sistema linfatico si associa una invasione neoplastica del parenchima polmonare. Questa terza forma ha un decorso più lento, e la dispnea, la tosse, l'espettorazione e il reperto fisico del torace ricordano la bronchite capillare o anche la broncopolmonite.

I fatti clinici più salienti che per il modo di insorgere e per il loro decorso sono riconosciuti concordemente da tutti gli autori come elementi diagnostici di fondamentale importanza, sono la dispnea, la tosse, l'assenza completa o la scarsità del reperto fisico del torace, le buone condizioni del circolo, l'assenza della febbre, o tutto al più, una temperatura subfebbrile.

A questi fenomeni qualche volta si aggiungono: dolore puntorio a uno o a tutti due gli emitoraci (Schmidt) o anche un versamento pleurico uni o bilaterale (Bouchaut e Contamin).

In genere il primo disturbo, di cui si lamentano questi malati, è una certa difficoltà nella respirazione a cui si associa a breve distanza di tempo una tosse molestissima, stizzosa, accessuale, priva o quasi di espettorazione.

Questi fenomeni comparsi quasi all'improvviso, vanno rapidamente aggravandosi tanto che nello spazio di pochi giorni si assiste all'esplosione di una sindrome respiratoria imponentissima. La dispnea è di tipo espiratorio con tachipnea. Ben presto questi malati sono costretti a tenere un decubito ortopnoico. I muscoli ausiliari della respirazione sono chiamati ad uno sforzo supremo, e lavorano intensamente. Il malato è in preda a un'angosciosa agitazione, pur tuttavia è costretto a mantenersi pressochè immobile, non può parlare e non può deglutire che con grande difficoltà perchè il minimo movimento o la più breve pausa respiratoria gli aggrava i disturbi rendendogli successivamente penoso il senso della soffocazione. Tutte le energie, insomma, sono concentrate in uno sforzo supremo per introdurre aria. La cute e le mucose assumono ben presto una marcata tinta cianotica. È l'impressionante insufficenza respiratoria, è la vera fame di aria il fenomeno più saliente che domina la scena, e il quadro clinico potrebbe essere riportato quasi esattamente a quello di un grave scompenso cardiaco, se le condizioni del circolo non si mantenessero ben compensate.

Il reperto fisico del torace si mantiene scarsissimo per tutta la durata della malattia. Di solito si osserva una riduzione dell'escursione respiratoria degli emitoraci, con rientramento inspiratorio degli spazi intercostali.

Il fremito vocale tattile è in genere indebolito e può essere anche del tutto abolito quando si abbia la coesistenza di un versamento pleurico. La percussione non mette in evidenza nulla di ben definito, sempre inteso che non esistano focolai broncopneumonici o versamento liquido. A parte queste eventuali complicanze, all'ascoltazione non si rileva che un indebolimento del murmure, una espirazione relativamente prolungata, qualche ronco e sibilo a carattere in- ed espiratorio. Solo raramente si ha un reperto di rantoli bollari.

Le condizioni del circolo si mantengono buone fin verso la fine della malattia e solo negli ultimi giorni incominciano a manifestarsi fenomeni di scompenso circolatorio, con ingrandimento dell'aia cardiaca, stasi negli arti inferiori e nei visceri addominali, turgore delle giugulari, ecc. In due casi soltanto, quelli descritti dal Meyenburg, si manifestarono fin dall'inizio fenomeni gravissimi di scompenso cardiaco, tanto che ad esso venne imputata la sindrome.

La causa vera della dispnea, può alle volte venir mascherata da un dolore puntorio agli emitoraci. A questo sintoma, che qualche volta precede, qualche volta insorge contemporaneamente alla dispnea, può, all'inizio della malattia, essere attribuito grande valore come momento causale della sindrome respiratoria, tanto più se si associa un versamento pleurico.

Ma nell'ulteriore decorso della malattia, quando incomincia a manifestarsi una insufficenza respiratoria grave, ci si accorge che nè il dolore puntorio, nè il versamento pleurico, a meno che quest'ultimo non raggiunga proporzioni notevoli, sono condizioni sufficenti a spiegare la gravità del quadro clinico.

Nei casi in cui la linfangite carcinomatosa generalizzata pleuro-polmonare, si associa un versamento pleurico, l'esame citologico del liquido può acquistare un valore diagnostico di importanza decisiva, qualora sia messa in evidenza la presenza in esso di elementi neoplastici. Un tale reperto può essere il primo e più sicuro elemento rivelatore della natura della malattia, oppure può costituire un argomento indiscutibile a conferma di una ipotesi diagnostica già avanzata.

Qualche volta può aversi anche una retrazione progressiva degli emitoraci; fatto che potè essere notato chiaramente anche nel nostro caso.

Anche l'indagine radiologica ha acquistato una notevole importanza come sussidio diagnostico in seguito agli studi di Assmann, Otten, Weil, Lorenz e Valenti.

Riferirò ora il reperto clinico ed anatomo-patologico di un caso di carcinosi generalizzata linfangitica pleuro-polmonare, capitato sotto la nostra osservazione:

C. E., di anni 50, di S. Alberto, bracciante. Genitori morti in età abbastanza avanzata di malattia imprecisabile.

Due fratelli del paziente sono affetti da carcinoma gastrico; l'accertamento diagnostico è stato fatto nella Clinica Chirurgica di Bologna presso la quale abbiamo attinto questa notizia.

Nacque a termine da parto fisiologico ed ebbe allattamento materno.

A sette anni sofferse di tosse convulsa; a otto di morbillo. A 15 anni ammalò di pleurite essudativa destra di cui guarì in una quindicina di giorni. In seguito è sempre stato bene.

A 20 anni fu chiamato alle armi e prestò servizio militare per 19 mesi consecutivi, senza che avesse a lamentare la minima indisposizione.

A 27 anni condusse in matrimonio una donna sana dalla quale ebbe un figlio vivente e sano.

È sempre stato bene fino a 34 anni (1911) epoca in cui incominciò ad avvertire disturbi gastrici consistenti in pirosi, eruttazioni acide, senso di pesantezza, di gonfiore allo stomaco, e nausea con insorgenza a un'ora, un'ora e mezzo di distanza dai pasti. Non ebbe mai vomito. Questi disturbi con alternative di miglioramento si protrassero per sei mesi circa, poi ebbe un lungo periodo di benessere, turbato solo raramente da qualche giorno di indisposizione, in cui si ripresentavano fugacemente i soliti disturbi.

A 38 anni, e cioè nel 1915, fu richiamato alle armi e assegnato a un battaglione di milizia territoriale, presso il quale prestò servizio fino al 1919 epoca in cui fu inviato in congedo. Nel 1919, mentre si trovava ancora sotto le armi, fu colto nuovamente dai soliti disturbi gastrici. Da questo momento il paziente non è più stato bene, e riferisce che avvertiva un senso di benessere relativo solo in quei periodi in cui si sottoponeva a un rigoroso regime dietetico. Nel dicembre del 1925 il malato fu accolto in osservazione in Ospedale per sospetto di ulcera gastrica. Ripetuti esami radiologici dello stomaco risultarono del tutto negativi per l'esistenza di una tale lesione. L'esame radiologico dell'intestino mise invece in evidenza una appendice diretta dall'alto al basso e medialmente, aderente e lunghissima, tanto da arrivare col suo fondo fin sotto la faccia posteriore dello stomaco.

Dimesso dall'Ospedale l'8 gennaio 1926, vi rientrò in Sezione chirurgica il 20 febbraio successivo. In base alla diagnosi radiologica di appendicite cronica fu sottoposto ad intervento operatorio. Il reperto operatorio confermò

pienamente la diagnosi radiologica, per cui si procedette all'appendicectomia. L'incisione chirurgica guarì di prima intenzione, e il malato in decima giornata potè uscire dall'Ospedale. Dal febbraio al maggio stette discretamente bene. Nel maggio si presentarono nuovamente i soliti disturbi gastrici con notevole accentuazione, ed a quest'epoca incominciò ad avere frequentemente vomito mezz'ora, un'ora dopo i pasti. Emetteva col vomito i cibi poc'anzi introdotti e un liquidame verdognolo acido e amarissimo.

Consultato un chirurgo gli venne consigliato un secondo intervento operatorio che subì nel novembre 1926. A dir del malato gli venne praticata una gastro enteroanastomosi per ulcera gastrica.

Da questo secondo intervento pare che l'infermo ne traesse notevole giovamento, tanto che asserisce che da allora non ha più avuto a lagnarsi del minimo disturbo di stomaco.

Alla fine dell'aprile del 1927, incominciò ad accusare astenia, malessere generale e qualche elevazione termica serotina di modica entità (37,4-37,7).

A queste sofferenze, dopo qualche giorno, si aggiunse improvvisamente dolore puntorio alla base degli emitoraci, un po' di affanno di respiro, e tosse senza espettorazione. Siccome questi disturbi accennavano ad assumere un andamento rapidamente ingravescente, il giorno 3 giugno si presentò all'Ambulatorio dell'Ospedale per sottoporsi a visita medica.

Presentava allora i segni di un modico versamento pleurico bilaterale, più abbondante a sinistra, lieve catarro bronchiale diffuso e una dispnea notevole.

Fu ricoverato in Ospedale il giorno 13 giugno.

Buon mangiatore, modico bevitore e fumatore, nega di aver contratto la lue ed altre malattie veneree. Appetito buono, alvo stitico, minzione regolare.

Esame obbiettivo. — Il malato, notevolmente dispnoico, tiene un decubito supino. È di costituzione scheletrica regolare, in scadenti condizioni di nutrizione. Masse muscolari ipotrofiche e flaccide, pannicolo adiposo scarsissimo. La cute, di colorito pallido, è ben sollevabile in pieghe, ipotonica ed ipoelastica.

Sulle mucose visibili, pure di colorito pallido, è appena apprezzabile una leggera tinta cianotica. Condizioni di ematosi scadenti. Micropoliadenopatia latero cervicale, ascellare ed inguinale.

Apparato circolatorio. — Nulla degno di particolare rilievo all'esame ispettivo della regione epicardica. Non sono visibili rientramenti della parete, nè pulsazioni anormali. Itto della punta visibile e palpabile nel 5° spazio intercostale sull'emiclaveare di sinistra. Nulla di notevole alla palpazione dell'area precordiale. Il sollevamento della punta è circoscritto e piuttosto debole. Alla percussione il cuore ed il fascio vascolare appaiono in limiti normali.

All'ascoltazione i toni cardiaci si percepiscono nettamente; il II tono sulla polmonare è accentuato. Non si ascoltano rumori di soffio, nè rumori di sfregamento di alcun genere. Ritmo cardiaco normale.

Segni di iniziata arteriosclerosi apprezzabili alla temporale e alla radiale. Dette arterie però sono ancora elastiche e ben compressibili. Polso regolare ritmico, della frequenza di 94 pulsazioni al minuto. Non esistono traccie di edema agli arti inferiori e nelle parti più declivi del corpo.

Apparato respiratorio. — Torace leggermente asimmetrico a scapito dell'emitorace destro che alla base appare retratto rispetto al sinistro. Angolo epigastrico ottuso e spazi intercostali piuttosto ristretti. Masse muscolari dei singoli scapolari e delle docce vertebrali ipotrofiche, scapole alate.

Fosse sopra e sotto claveari, sopra e sotto spinose molto pronunciate. Respiro obliquo del tipo costale superiore. L'espansione respiratoria della base dei due emitoraci è limitatissima, specialmente a destra. Il respiro, piuttosto superficiale, tachipnoico, con espirazione relativamente prolungata, si compie senza l'intervento dei muscoli ausiliari.

Nella parte alta dei due emitoraci, il fremito vocale tattile è conservato, mentre alle basi è completamente abolito.

Nella fossa sopra e sottoclaveare, sopra e sottospinosa, e nello spazio scapolo-vertebrale, la percussione mette in evidenza da ambo i lati, suono chiaro polmonare. Alla base degli emitoraci il suono di percussione è nettamente ipofonetico e dà a chi percuote, senso di resistenza. L'area semilunare del Traube è scomparsa. All'ascoltazione si percepisce nella parte alta dei due emitoraci, tanto anteriormente che posteriormente, un respiro aspro e pochi ronchi e sibili in- ed espiratori. Alle due basi si ascolta un soffio bronchiale dolce, e lateralmente, a sinistra, all'altezza dell'angolo inferiore della scapola, un rumore di sfregamento pleurico.

Apparato digerente. — Cavo boccale ben conformato ed ampio. Denti in cattivo stato di conservazione. Lingua asciutta e ricoperta di un grosso strato di patina giallastra. Alito fetido. Sull'addome si notano due cicatrici chirurgiche, una pararettale nel quadrante inferiore destro; un'altra all'epigastrio sulla linea xifo-ombellicale. L'escursione respiratoria della parete addominale è limitata, simmetrica. L'addome è piuttosto avvallato, ben trattabile alla palpazione. Con questa non si mette in evidenza nulla degno di particolare rilievo se si eccettui una leggera dolenzia che si risveglia palpando profondamente in corrispondenza della cicatrice mediana, dove si avverte anche una modica reazione di difesa.

Fegato e milza in limiti normali. Non esistono segni di versamento liquido nel cavo addominale. Nulla all'ascoltazione dell'epigastrico, dell'aia splenica ed epatica.

Sistema nervoso. — Deambulazione e motilità normali. Nulla a carico dei nervi cranici. Pupille centrali, tonde, miotiche, uguali per ampiezza, ben reagenti alla luce e all'accomodazione. Riflessi superficiali e profondi presenti, riflesso della pianta del piede in flessione plantare come di norma. Sensorio e sensi specifici, integri. Intelligenza limpida. Esame del fondo dell'occhio, negativo. Temperatura all'ingresso 36,6.

Riassunto dei diari. — Il giorno 14 viene praticata la puntura esplorativa dei due cavi pleurici. Il liquido estratto d'ambo i lati ha macroscopicamente gli stessi caratteri. È citrino, limpido, e dà una reazione di Rivalta positiva. Lasciato a temperatura ambiente, il liquido coagula formando un denso reticolo di fibrina.

Nei primi giorni di degenza l'infermo accennò subito a peggiorare. Aumentò sensibilmente la dispnea, tanto che il malato era costretto a mantenere per lunghi intervalli un decubito ortopnoico. Gli accessi di tosse si ripetevano con una frequenza e una tenacità maggiore, mentre l'espettorazione si manteneva scarsissima, la cianosi divenne più manifesta. Le condizioni del circolo si mantenevano invece ben compensate. La ricerca del bacillo di Koch nell'espettorato fu negativa, negativo l'esame dell'urina e la sieroreazione di Wassermann. Cutireazione alla Pirquet intensamente positiva.

Il giorno 19 incomincia a manifestarsi un leggero movimento subfebbrile ad andamento intermittente con elevazioni serotiche sui 37,5-37,7. L'esame fisico del torace non presenta notevoli variazioni, eccettuato il reperto di qualche rantolo bollare nella parte alta posteriore dell'emitorace destro.

Nei giorni successivi il quadro sintomatico continua ad aggravarsi con crescente rapidità. L'ammalato è costretto a mantenere costantemente un decubito ortopnoico. La dispnea, sempre con carattere espiratorio, è diventata addirittura impressionante. Gli atti respiratori si compiono con l'intervento di tutti i muscoli ausiliari. L'ammalato è costretto a mantenersi immobile, e solo con grande stento può ingoiare qualche sorso di latte e di acqua, e pronunciare monosillabi, perchè il minimo movimento e la minima interruzione del ritmo respiratorio gli provoca il senso della soffocazione.

All'esame del torace, le due basi si presentano notevolmente retratte, specie quella di destra, la escursione della parte bassa dei due emitoraci è limitatissima, e mancano i segni dell'attività del diaframma. Il movimento respiratorio si compie solamente colla età superiore del torace. Evidenti rientramenti inspiratori degli ultimi spazi intercostali.

Dal rimanente esame fisico del torace non risultano notevoli variazioni: è da notare soltanto un leggero rinforzo del fremito vocale tattile nella parte alta dell'emitorace destro, posteriormente, dove si segnala anche un lieve aumento dei fatti catarrali. La tosse, sempre di tipo irritativo, accessuale, persiste ancora più insistente e tormentosa. Anche l'espettorazione è aumentata: cmc. 30-35 nelle 24 ore, sempre di aspetto muco-purulento, fortemente aerata.

La temperatura oscilla fra i 36,5-37,3. Dal giorno 27 anche nelle condizioni del circolo incominciano a manifestarsi i segni di un indebolimento; i toni cardiaci sono deboli, il polso è divenuto piccolo e frequente; la diuresi scarsa.

Il giorno 30 si nota un leggero grado di edema agli arti inferiori.

Nei giorni successivi le condizioni generali del malato si aggravano in una maniera spaventosa, mentre il reperto fisico del torace si mantiene invariato.

L'edema, oltre aver invaso la radice degli arti e lo scroto, tende ad estendersi anche nella regione lombare. L'arto destro, più tumefatto del sinistro, va assumendo una marcata tinta cianotica, ed è freddo al termotatto. Alla sua radice si nota una evidente marezzatura venosa. Data l'intensità dell'edema, non è possibile ricercare il polso arterioso.

L'addome è un po' meteorico, il fegato deborda dall'arco costale di circa due dita traverse; è duro, liscio, dolente. Persiste dolenzia alla pressione dell'epigastrio. Non si palpa la milza. La temperatura solo qualche volta supera di poche linee la norma. L'espettorato non ha mai oltrepassato i 35 cmc.

Il giorno 6 luglio i fenomeni di scompenso respiratorio e circolatorio hanno raggiunto una gravità estrema, tanto da lasciar prevedere l'exitus a brevissima scadenza.

I toni cardiaci sono appena percettibili, il polso filiforme e frequentissimo. L'addome è uniformemente tumefatto e presenta segni indubbi di versamento.

L'infermo muore il giorno 13 con fenomeni di insufficenza respiratoria e circolatoria.

Durante tutta la degenza l'infermo non ebbe a lamentare il più lieve disturbo di stomaco.

Eccettuata la pleurite sofferta a 15 anni e i disturbi gastrici scomparsi dalla scena dopo la gastroenteroanastomosi, nessun dato utilizzabile per la diagnosi noi potevamo trarre dall'anamnesi remota. La sindrome presentata dal malato, all'inizio della degenza, faceva supporre che tutti i disturbi dovessero attribuirsi alla pleurite essudativa bilaterale in atto. La dispnea e la tosse secca, potevano accordarsi col reperto di un versamento pleurico bilaterale. Circa la natura di questo processo infiammatorio delle sierose, pareva non dovesse esservi alcun dubbio. Già a 15 anni aveva sofferto di pleurite, attualmente era insorta in modo subdolo, con un po' di tosse secca, malessere, astenia, leggero movimento febbrile ad andamento serotino. Tutto il complesso sintomatico, la cutireazione intensamente positiva, erano argomenti che lasciavano supporre trattarsi molto verosimilmente di una pleurite essudativa di natura specifica.

Pareva ormai che non dovesse esservi nulla a ridire sulla diagnosi, quando, dopo una settimana circa di degenza le cose incominciarono a cambiare aspetto, e non solo dovemmo abbandonare il giudizio già emesso, ma ci si presentarono anche difficoltà diagnostiche considerevoli. Il reperto dell'esame fisico del torace non era sufficente a darci ragione di un quadro clinico così

grave e precipitoso, mentre d'altra parte le condizioni del circolo si mantenevano ancora buone. Il fenomeno più saliente ed impressionante era rappresentato dalla dispnea, insorta quasi all'improvviso, aggravata da violenti accessi di tosse che si susseguivano a brevi intervalli, conservando sempre un netto carattere spasmodico. Ma mentre la tosse poteva essere attribuita al processo infiammatorio della pleura, ed essere considerata di origine riflessa, non era tanto facile rendersi ragione della dispnea, perchè nè il versamento liquido era in tali proporzioni da comprimere il polmone in modo da ridurre tanto la superficie respiratoria, nè il dolore puntorio era così vivo da impedire la meccanica respiratoria.

Non essendovi dubbio alcuno sull'origine polmonare di questi fenomeni, era necessario ricercare la ragione del complesso sintomatico in altre affezioni pleuro-polmonari, capaci di produrre una sindrome così grave.

Data l'esistenza di un processo infiammatorio delle pleure non sembrava fuori luogo pensare a una polmonite interstiziale cronica produttiva, di origine pleurica; in altre parole, che il processo infiammatorio della pleura corticale si fosse esteso anche ai setti connettivali del polmone. Quando interviene questa complicanza, a volte, ed è il caso più frequente, si ispessiscono solo i setti periferici, ma alle volte la produzione di connettivo si estende anche ai setti interlobulari e persino al connettivo interalveolare. Allorchè questo connettivo si ccarta, si può arrivare alla carnificazione, alla cirrosi del polmone. Una lesione polmonare di questo genere avrebbe potuto spiegare tutto il quadro clinico, la dispnea, la tosse e la temperatura subfebbrile. Anche i segni fisici rilevati all'esame del torace, quali la scarsa escursione respiratoria, la progressiva retrazione degli emitoraci, la dispnea espiratoria, la tosse spasmodica, gli scarsi fenomeni acustici, potevano accordarsi coll'ipotesi di una tale malattia.

Ma la cirrosi polmonare pleurogena è una lesione che si stabilisce con un decorso molto lento, subdolo, e solo gradatamente e tardivamente si manifestano i fenomeni di insufficenza respiratoria prima, circolatoria poi. Nel nostro caso invece la dispnea e la tosse si erano manifestate quasi improvvisamente e nello spazio di pochi giorni avevano assunto un'intensità impressionante non solo, ma continuavano ad aggravarsi, direi quasi, a vista d'occhio.

Pur riconoscendo una certa affinità fra il quadro clinico della polmonite interstiziale cronica produttiva e la sindrome presentata dal nostro malato, era necessario ammettere una lesione a decorso più rapido, invadente, tumultuario, che non lasciava il tempo che si istituissero meccanismi di compenso.

Un'altra malattia che poteva essere presa in considerazione era la bronchiolite. Questa malattia, più propria della patologia infantile nella quale va sotto il nome di bronchite capillare, può manifestarsi, sebbene raramente, nei vecchi e anche negli adulti. Negli adulti generalmente insorge in individui predisposti, come complicazione delle comuni bronchiti da enfisema, da vizi cardiaci, da nefrite, da alcoolismo (Ferrio).

In genere è un processo infiammatorio dei bronchi, acuto o cronico riacutizzato, che si propaga alle ultime terminazioni bronchiali, determinando, sia per tumefazione della mucosa bronchiale, sia per accumulo di secreto mucoso, una stenosi o anche una occlusione del lume bronchiale, a cui può aggiungersi uno spasmo della parete. Anche nella bronchiolite i fenomeni più salienti sono rappresentati dalla dispnea, dalla cianosi, e dalla tosse.

All'osservazione obbiettiva l'ispezione ci rileva tachipnea con espirazione prolungata, di tipo respiratorio costale superiore, rientramento inspiratorio degli ultimi spazi intercostali, tosse insistente, turgore delle giugulari, temperatura febbrile. Anche se vi era una certa analogia fra la sindrome presentata dal nostro malato e quella della bronchiolite, tuttavia per molti caratteri non poteva essere riferita l'una all'altra. Intanto nel nostro malato mancavano le cause predisponenti e occasionali; in secondo luogo non vi era corrispondenza fra l'andamento progressivo dei fenomeni morbosi e il reperto fisico del torace, non solo, ma non si poteva sostenere in base a un così scarso reperto obbiettivo, specialmente acustico, la diagnosi di bronchiolite. L'estensione e la quantità dei ronchi e dei sibili, non era quale si osserva nella bronchiolite, mentre d'altra parte non esisteva nessun segno di atelettasia da obliterazione del lume bronchiale.

Caratteri differenziali di minor valore ci erano offerti dalla tosse, che nella bronchiolite non ha un carattere così nettamente accessionale e dall'aspetto dell'escreato, che mentre nella bronchite capillare è prevalentemente mucoso, denso, tenace, privo o quasi di aria, nel nostro caso era invece mucopurulento, fluido, schiumoso. Un argomento che stava decisamente contro la diagnosi di bronchiolite era rappresentato dalla retrazione progressiva della parete toracica, osservata nettamente nel nostro malato, mentre si sa che in quella malattia il torace si dilata a forma di botte per l'insorgenza di un enfisema polmonare. Scarso valore era da attribuirsi al decorso termico, poichè nei soggetti avanzati in età, denutriti e debilitati, la bronchiolite può decorrere senza alcun rialzo febbrile.

Difficoltà maggiori si presentavano nella diagnosi differenziale colla tubercolosi miliare. Dall'anamnesi non risultava nessun precedente tubercolare nel gentilizio. Fra i precedenti personali era da tener presente soltanto che il paziente a 15 anni aveva sofferto di pleurite essudativa. Dato questo precedente, e tenuto conto della successione dei fenomeni morbosi, si poteva supporre che lo stato di debilitazione organica consecutivo alle lunghe sofferenze gastriche, avesse creato un terreno favorevole alla riaccensione di un focolaio tubercolare rimasto fino allora incapsulato e latente, e che la rottura di questo focolaio nell'interno di un vaso sanguigno avesse determinato lo sviluppo di una granulia. Avevamo appreso dal malato che la malattia era insorta con un periodo prodromico di astenia, malessere, dolore puntorio alla base degli emitoraci e qualche elevazione termica serotina. A breve distanza di tempo il quadro morboso era esploso con una sindrome gravissima (dispnea intensa,

tosse, cianosi), tale da giustificare l'ipotesi di una tubercolosi miliare, generale o polmonare. Lo scarso reperto polmonare da solo non infirmava questo giudizio, perchè accade spesso che la tubercolosi miliare decorre con un reperto fisico toracico negativo o per lo meno scarsissimo, e per questa ragione passa frequentemente indiagnosticata.

Una certa antitesi invece vi era fra l'intensità della reazione di Pirquet alla tubercolina, e l'andamento subfebbrile della curva termica. Quest'ultima poteva trovare una spiegazione nello stato di grave debilitazione e deperimento organico. Ma allora veniva spontaneo il domandarsi: come mai in un individuo che per il decorso febbrile doveva considerarsi anergico o quasi di fronte alla tossinfezione tubercolare, reagiva così intensamente alla cutireazione tubercolinica? Come mai una reazione locale, che è poi anche espressione di una reazione generale, era così intensa di fronte alla tossina tubercolare, mentre l'organismo, stando alla curva febbrile, reagiva così debolmente alla medesima?

Dal complesso morboso più che una tubercolosi miliare generale, era necessario ammettere una forma disseminata, esclusivamente polmonare, perchè oltre alla mancanza di tubercoli nella coroide, mancavano anche tutti i segni della grave tossinfezione, quali si sogliono osservare nella tubercolosi miliare generale. Infatti non vi era stato soporoso, non fenomeni di irritazione meningea, come cefalea, rigidità nucale, iperestesia, delirio o spunti di delirio. Il nostro infermo si può dire che assistè fino alla fine alle proprie sofferenze con una lucidità di mente perfetta.

Non ostante le riserve a cui abbiamo accennato, la diagnosi di tubercolosi miliare polmonare era quella che meglio si adattava al quadro clinico presentato dal nostro malato. Data l'incertezza del giudizio è ovvio che noi chiedessimo alla indagine radiologica un po' di luce a chiarimento di una sindrome clinicamente tanto oscura.

Esame radiologico. — La prima indagine radiologica dell'apparato respiratorio, eseguita il 18-6-1927 dal dott. Piero Sighinolfi, Direttore del nostro Gabinetto radiologico, ha dato il seguente risultato:

Già con la radioscopia preliminare si nota un marcato sviluppo dell'ilo e della trama polmonare a destra; alla base dello stesso lato risulta opacato il seno costo diaframmatico. La trasparenza del campo polmonare sinistro è, in modo cospicuo, uniformemente ridotta. Il profilo di ambedue le cupole diaframmatiche si presenta irregolare, le loro escursioni sono ridotte in ampiezza. La radiografia del torace, eseguita in decubito prono, permette di meglio precisare i dati prima raccolti, ed altri più dettagliati ne aggiunge: a carico della gabbia toracica si nota una maggiore obliquità degli archi costali di destra, ove gli spazi intercostali risultano pure lievemente ridotti. La diffusa ed uniforme velatura già segnalata a carico del campo polmonare sinistro non consente una esatta valutazione dello stato dell'ilo e della trama polmonare di questo lato; non ci si scosta tuttavia dalla verità affermando che entrambi sono più sviluppati che di norma. Le strie vaso bronchiali formano una ricca rete nei cui punti nodali appaiono piccoli addensamenti a contorni sfumati. Il limite esterno del campo polmonare sinistro (ciò riesce particolarmente evidente nella sua metà superiore) non coincide colla concavità degli archi costali, ma da questi viene nettamente separato da una zona opaca, il cui spessore varia da pochi millimetri a quasi un centimetro e che deve essere considerata di origine

pleurica. Detta immagine pertanto non starebbe a rappresentare che un ispessimento dei foglietti pleurici, o una tenue essudazione di liquido che per essere nelle regioni laterali dell'emitorace colpito tangenzialmente dalle radiazioni, si proietta sotto forma di opacità lamellare. Essendo poi tale formazione verosimilmente estesa alla parete anteriore e posteriore, si manifesta altresì come uniforme velatura diffusa a tutto il campo polmonare.

Le buone condizioni di trasparenza rendono perfettamente riconoscibili i caratteri della struttura polmonare di destra: l'ilo è aumentato in blocco e forma un denso groviglio di ombre nelle quali non è dato riconoscere l'eventuale presenza di gangli tumefatti. Da esso emergono, e si irradiano in ogni senso, fitte e sottili striscie opache che, sovrapponendosi, determinano un aspetto reticolato.

Tali striscie in alcuni punti appaiono come esili tratti lineari, in altri punti sono irregolari e varicose, alcune mantengono un decorso parallelo, come se disposte a lato di un lume bronchiale. Da questo lato non si riscontrano che in scarsissimo numero, solo verso la base, e di volume pure ridotto, quegli addensamenti che, numerosi a sinistra, fanno assumere a tutta la regione un aspetto a fiocchi.

A metà circa del campo polmonare si osserva una striscia opaca, trasversale, dello spessore di circa tre millimetri, leggermente convessa in alto, che dall'ilo si porta al piano costale laterale.

Alla base dello stesso lato si nota un'opacità, pure questa di origine pleurica, occupante il seno costo-diaframmatico laterale, limitata medialmente da un profilo nettissimo e degradante di spessore verso l'alto, ove finisce col fondersi col limite polmonare esterno. Il contorno delle cupole diaframmatiche irregolare e sfrangiato, consente di presumere l'esistenza di aderenze basilari. Irregolarità si riscontrano pure lungo il profilo dell'ombra mediana (aderenze pleuro-pericardiche). La trachea risulta leggermente deviata verso destra (fig. n. 1).

Una seconda radiografia del torace ripetuta il giorno 3-7-1927 dimostrò una notevole accentuazione dei fatti già riscontrati.

A sinistra si vide una più marcata riduzione di trasparenza, cui faceva riscontro un aumento nello spessore dell'opacità parietale, che senz'altro si potè interpretare, a questo momento, come dovuta a versamento liquido disposto a manicotto intorno al polmone. Il profilo della cupola diaframmatica ed il limite sinistro dell'ombra mediana, non risulta più individuabile. A destra le condizioni sono stazionarie per quanto riguarda il versamento pleurico. Maggiore invece risulta lo spessore dell'opacità corrispondente alla piccola scissura. Inoltre la trama polmonare appare più fitta e lungo le strie vaso bronchiali si individuano ora disseminati in abbondanza piccoli, tenui addensamenti che, specie nel lobo inferiore, provocano un aspetto miliariforme (fig. n. 2).

*
* *

Neppure l'indagine radiologica ci aveva portato un contributo decisivo, però, stando alle alterazioni riscontrate, pareva si dovesse concludere per una granulia polmonare. Le cose stavano a questo punto quando, incidentalmente, richiedendo qualche particolare anamnestico al figlio del paziente, venuto in licenza dai militari in occasione della malattia del padre, si venne a sapere che questi era portatore di un neoplasma gastrico, e che per tale malattia era stato operato di gastro-enteroanastomosi. Fu allora che il prof. Schiassi, saputo questo dato importantissimo, rimasto fino allora ignoto, avanzò subito

l'ipotesi che si trattasse di una linfangite neoplastica pleuro-polmonare, dato che l'indagine radiologica escludeva la presenza di noduli metastatici.

Questa diagnosi che si accordava perfettamente col quadro clinico e radiologico, veniva a chiarire in modo soddisfacente una sindrome rimasta per tanto tempo completamente oscura.

L'esame macro- e microscopico dei visceri confermò pienamente quest'ultima ipotesi.

Reperto d'autopsia. — Non fu permesso l'esame del sistema nervoso. Fatto il taglio ingulo-pubico si asporta la piastra sternale che si presenta indenne da lesioni. Dal cavo pleurico sinistro fuoriesce una piccola quantità di liquido citrino, opalescente, contenente qualche fiocco di fibrina. Dal cavo addominale fuoriesce una abbondante quantità di liquido lattescente, chiloso. I visceri toracici e addominali sono in sede normale. Il cavo pericardico contiene circa cmc. 50 di un liquido citrino, limpido, che ha tutti i caratteri di un trasudato. La sierosa, sia il foglietto parietale che il viscerale, conserva ovunque il suo aspetto e la sua lucentezza normale.

Il cuore è piccolo, flaccido, privo o quasi del grasso sottopericardico. Miocardio di colorito grigio-giallastro, torbido. Cavità cardiache relativamente dilatate e ripiene di grossi coaguli cruorosi. Apparati valvolari integri. Qualche chiazza ateromasica sull'aorta ascendente.

Il cavo pleurico di sinistra contiene circa mezzo litro di liquido citrino, opalescente. Non esistono aderenze fra i due foglietti pleurici. Sinechia pleurica totale a destra. Lieve grado di antracosi polmonare.

Polmone sinistro piccolo e anemico, con ghiandole ilari antracotiche e tumefatte. Il margine polmonare anteriore presenta una netta consistenza cotonosa, attribuibile ad enfisema marginale. La pleura viscerale in qualche punto ha perduto la sua normale lucentezza, quivi è ricoperta di un tenue strato di fibrina che si asporta facilmente strisciandovi sopra la lama del coltello. Attraverso la sierosa, un po' inspessita, si scorge distintamente una elegante marezzatura formata dall'intreccio di sottilissime striature di colorito bianco grigiastro, le quali dànno al tatto l'impressione di cordoncini solidi. Anche sulla superficie di taglio il polmone presenta lo stesso aspetto reticolato. In vicinanza della parte dei grossi bronchi e dei vasi di calibro maggiore, si notano piccole chiazzette di colorito biancastro, leggermente sporgenti sulla superficie di taglio. Ad un esame attento si riesce a stabilire che quelle chiazzette non rappresentano altro che sezioni trasversali di quei cordoncini precedentemente descritti. In nessun punto si trovano focolai di epatizzazione polmonare. Il polmone destro è tenuto tenacemente aderente alla parete toracica da salde aderenze connettivali. Anche il polmone destro appare diminuito di volume. Le ghiandole ilari sono antracotiche, tumefatte in modo cospicuo, dure. Al taglio il viscere conserva il suo crepitìo normale, è tenace e un po' stridente. Sia alla superficie esterna che alla superficie di taglio, il polmone destro presenta lo stesso aspetto del sinistro. In corrispondenza del lobo inferiore si palpa qualche nodulo della grossezza di una noce avellana, di consistenza elastica. In questi punti il parenchima polmonare è più compatto, ha un aspetto granuloso, e sporge sulla superficie di taglio. La prova docimatica eseguita con frustoli di polmone prelevati da questi noduli, ha esito positivo. Dall'aspetto macroscopico si può concludere trattarsi di focolai broncopneumonici.

Nel cavo peritoneale sono contenuti circa tre litri di un liquido torbido, lattescente, chiloso. La sierosa peritoneale conserva il suo aspetto normale. Milza di volume pressochè normale, flaccida, con capsula rugosa. Alla superficie di taglio si mostra ricca di sangue, povera di polpa. I follicoli linfatici sono ben visibili. Vie biliari integre.

Il fegato è di volume e consistenza normale, non stride al taglio e si presenta ricco di contenuto sanguigno. Non sono apprezzabili macroscopicamente lesioni grossolane, solo qua e là si osserva qualche chiazza di colorito giallastro torbido. La struttura lobulare è ben conservata.

Reni di volume e consistenza normale, facilmente scapsulabili. Dalla superficie di taglio non risultano alterazioni apprezzabili.

Ghiandole surrenali già trasformate in capsule.

Stomaco di volume normale, ripieno di gas. Sollevando il viscere si mette in evidenza una gastroenteroanastomosi posteriore transmesocolica. La bocca anastomotica a circa 10 cm. di distanza dall'anello pilorico è pervia. La parete dello stomaco dall'anello pilorico, fino in vicinanza della bocca anastomotica, è notevolmente ispessita, specie lungo la grande curvatura, e di consistenza lignea. Al taglio, nella porzione ispessita, essa parete mostra uno spessore quasi uniforme di circa tre centimetri, ed è di colorito bianco splendente. L'apertura pilorica è ridotta ad uno strettissimo pertugio del diametro di circa 2 millimetri. L'ispessimento della parete gastrica, sia verso il duodeno che verso il cardia, è a limiti sfumati. La superficie mucosa in corrispondenza della zona ispessita, assume un aspetto mammellonato, per essere intersecata da profondi solchi. In vicinanza della bocca anastomotica si nota una perdita di sostanza, poco estesa e superficialissima.

Ghiandole retroperitoneali e mesenteriali notevolmente tumefatte e raggruppate in grossi pacchetti. Sono dure, stridenti al taglio, ed hanno un aspetto midollare.

Nulla degno di rilievo a carico dell'intestino e del pancreas.

Seguendo a ritroso il decorso della vena cava, e oltrepassato il punto dove confluiscono le due iliache comuni, si nota che la vena iliaca esterna, per un tratto di circa 3 cm. è trasformata in un cordone di consistenza elastica. Incisa la parete si trova che il lume vasale è ripieno di una sostanza di colorito rosso grigiastro, granulosa, friabile, aderente intimamente alla parete.

Per questi caratteri si può concludere trattarsi di un trombo.

Pezzi prelevati dai diversi visceri e alcuni gangli linfatici mesenteriali e retroperitoneali, vengono fissati in formalina, e colorati con eosina ed ematossilina.

Esame istologico. — *Stomaco*: Osservando a piccolo ingrandimento sezioni a tutto spessore della parete gastrica, appaiono subito evidenti le gravissime alterazioni che più o meno intensamente colpiscono le diverse tuniche. Lo strato ghiandolare ha perduto quasi completamente la sua fisonomia normale a causa dell'enorme infarcimento cellulare che ne modifica profondamente la sua struttura. Solo qua e là è ancora riconoscibile qualche tubulo ghiandolare compresso e deformato.

Man mano che dalla mucosa si procede verso gli strati più profondi, queste alterazioni diminuiscono d'intensità quantunque siano colpite in maniera considerevole anche la sottomucosa e la muscolare. Le lamine connettivali della sottomucosa ed i fasci muscolari della tunica media sono mantenuti dissociati e disgregati da accumuli cellulari che partendo dalla mucosa invadono questi strati più profondi, assumendo una disposizione a cordoni e ad alveoli. Non si notano alterazioni a carico della sierosa. Un attento esame praticato con ingrandimento maggiore, mette in evidenza quanto segue:

L'epitelio di rivestimento della mucosa è in più punti completamente mancante e in sua vece si osserva un detrito granuloso amorfo, dovuto a fenomeni distruttivi che in qualche punto interessano anche la parte più superficiale della lamina propria. In mezzo a questo detrito granuloso, amorfo, si notano ancora frammenti nucleari intensamente colorati. Lo strato ghiandolare, solo qua e là mostra formazioni tubulari rivestite da epitelio cilindrico, le quali, quantunque deformate e profondamente alterate, si riconoscono per i residui di tuboli ghiandolari. Il rimanente corpo della mucosa è occupato da ammassi cellulari disposti ad alveoli od a cordoni, i quali, non rispettando alcun limite fra strato e strato, s'infiltrano nelle tuniche più profonde della parete, fa-

cendosi strada lungo i vasi e gli spazi linfatici, cosa ben evidente sopratutto nella tunica sottomucosa.

Queste formazioni cellulari risultano costituite da elementi pressochè identici. Sono grosse cellule di forma per lo più sferica o poligonale, addossate le une alle altre, provviste di una massa protoplasmatica abbondante, chiara, che assume debolmente il colore. Il nucleo, per lo più centrale, è tondeggiante e povero di cromatina. Accanto a questi elementi che formano la grande maggioranza, si trovano altre cellule, di proporzioni gigantesche, sia per abbondanza di massa protoplasmatica, sia perchè contengono due o tre nuclei; ed altre ancora in fasi cariocinetiche. Questi elementi per i loro caratteri strutturali, si riconoscono per cellule di origine epiteliale che non hanno raggiunto una completa differenziazione, e si trovano in uno stato di attiva proliferazione. Per questo stato di immaturità, direi quasi monofasico, per gli evidenti segni di attiva proliferazione e per il netto carattere invadente degli elementi, si può sicuramente concludere trattarsi di cellule epiteliali neoplastiche, dotate di spiccati caratteri di malignità. La disposizione, la forma globosa e le dimensioni delle cellule, permettono di formulare la diagnosi istologica di carcinoma midollare a cellule rotonde, grosse e polimorfe.

Nella parte più superficiale della mucosa e specialmente intorno a quei punti in cui sono state osservate perdite di sostanza, si notano altresì focolai di infiltrazioni parvicellulari, costituiti in gran parte da linfociti, in minima parte da polinucleati.

Polmoni: Esaminando sezioni di polmone allestite su pezzi prelevati dai due organi in punti diversi, ci si accorge che la lesione da cui sono colpiti interessa con lievi variazioni solo di intensità tutti e due i polmoni in modo quasi uniforme.

Tutte le sezioni presentano un aspetto microscopico pressochè uguale. A piccolo ingrandimento risulta la presenza di nidi cellulari raccolti esclusivamente intorno alla parete dei vasi sanguigni e dei bronchi. Il tessuto di sostegno è notevolmente aumentato specie intorno ai vasi e ai bronchi. Le pleure sono alquanto ispessite e da esse poi si dipartono grosse travate di tessuto connettivo che si approfondano nello spessore dell'organo.

A più forte ingrandimento i punti che maggiormente attraggono l'attenzione dell'osservatore sono rappresentati dai vasi sanguigni e dai bronchi. La parete dei vasi sanguigni appare ispessita, per il considerevole aumento del tessuto connettivo avventiziale e periavventiziale. È nello spessore dell'avventizia e del connettivo periavventiziale che sono contenuti quei nidi cellulari già osservati a piccolo ingrandimento (fig. n. 3).

Si tratta di raggruppamenti cellulari racchiusi entro un manicotto di tessuto connettivo lamellare, che per la sede, per la disposizione e per il fatto che in alcuni è possibile riconoscere un rivestimento endoteliale, si identificano per vasi linfatici dilatati. Questi accumuli cellulari sono disposti a corona intorno al lume vasale che per fenomeni di compressione si presenta schiacciato e deformato. Nelle sezioni in cui un vaso sanguigno è preso tangenzialmente al suo asse, gli accumuli cellulari disposti a cordone seguono con continuità il decorso del vaso, e pare debbano formare intorno ad esso un manicotto continuo.

Il numero degli elementi raccolti in ogni sezione di vaso linfatico è variabilissimo, ed è per lo più in diretto rapporto colla grossezza del vaso sanguigno. Intorno allo stesso vaso però si possono osservare, oltre ad accumuli formati da numerosi elementi, piccoli spazi che hanno tutto l'aspetto di spazi linfatici preformati, contenenti una o due cellule soltanto.

La parte dei bronchi (fig. N. 4) presenta un aspetto del tutto analogo a quello riscontrato a carico della parete dei vasi sanguigni, e tale aspetto si mantiene invariato fino alle ultime terminazioni, sia dei vasi sanguigni che dei bronchi.

È da notarsi però che, mentre nella parete dei bronchi di piccolo e medio calibro questi nidi cellulari non si rinvengono al difuori dello spessore del

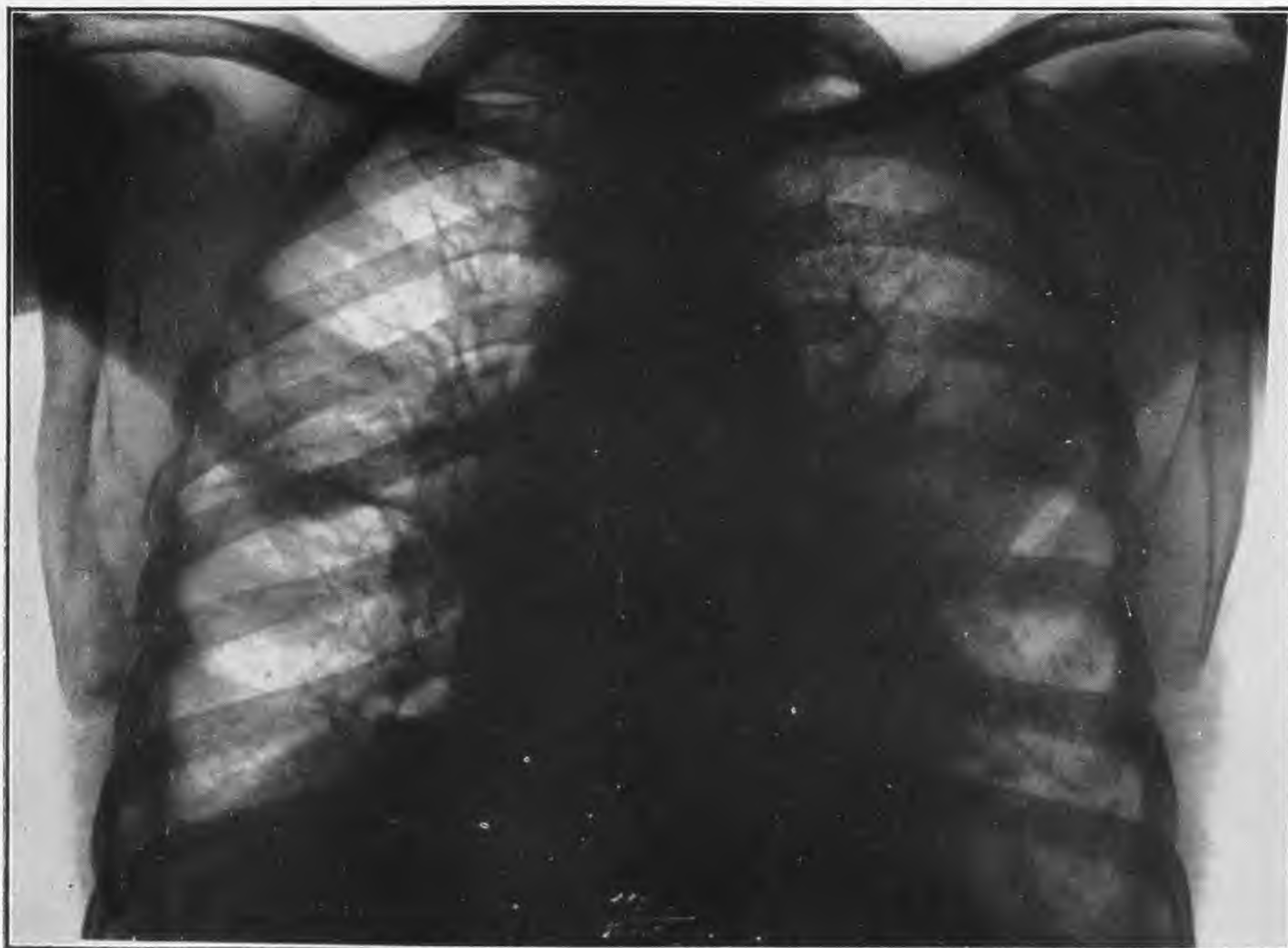



Fig. I. - Radiogramma del torace eseguito il giorno 18 giugno 1927.

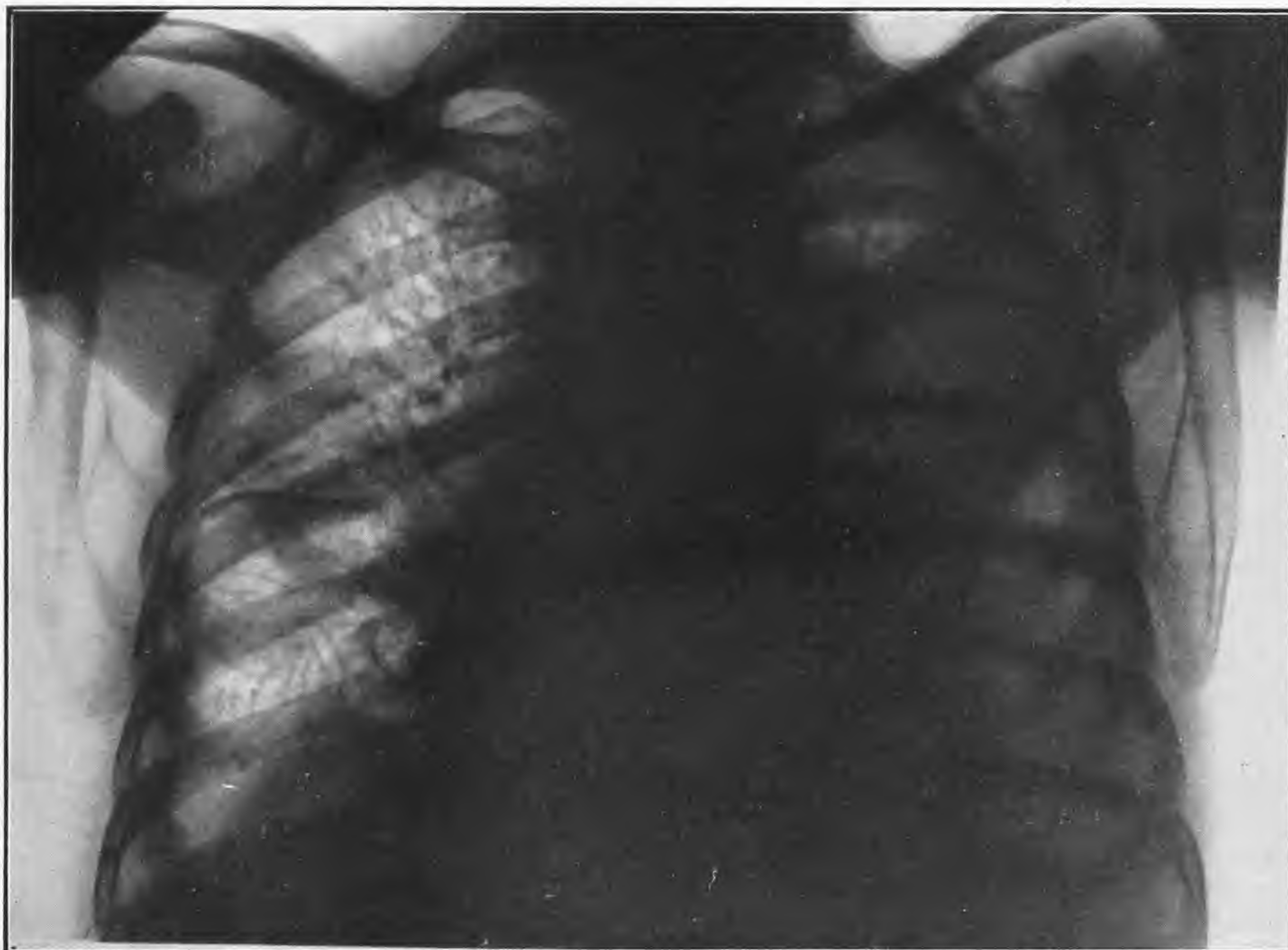



Fig. II. - Radiogramma del torace eseguito il giorno 3 luglio 1927.

A. Stelli dis.

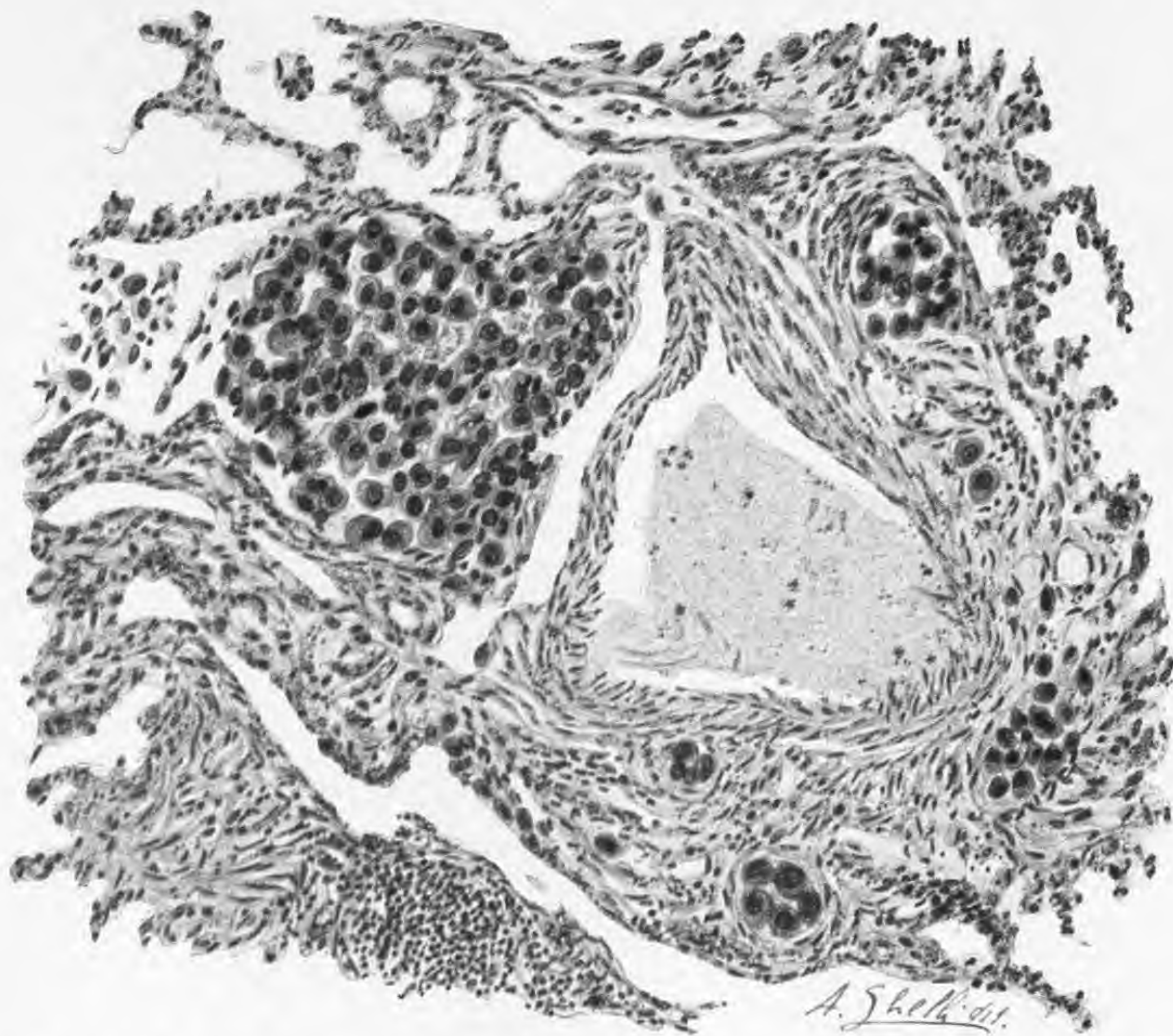



Fig. III. - Sezione di un vaso sanguigno con lacune e vasi linfatici perivascolari zaffati da cordoni di cellule cancerigne.

Zeiss - obb. 8 mm. - oc. 4 Comp.

A. Stelli dis.

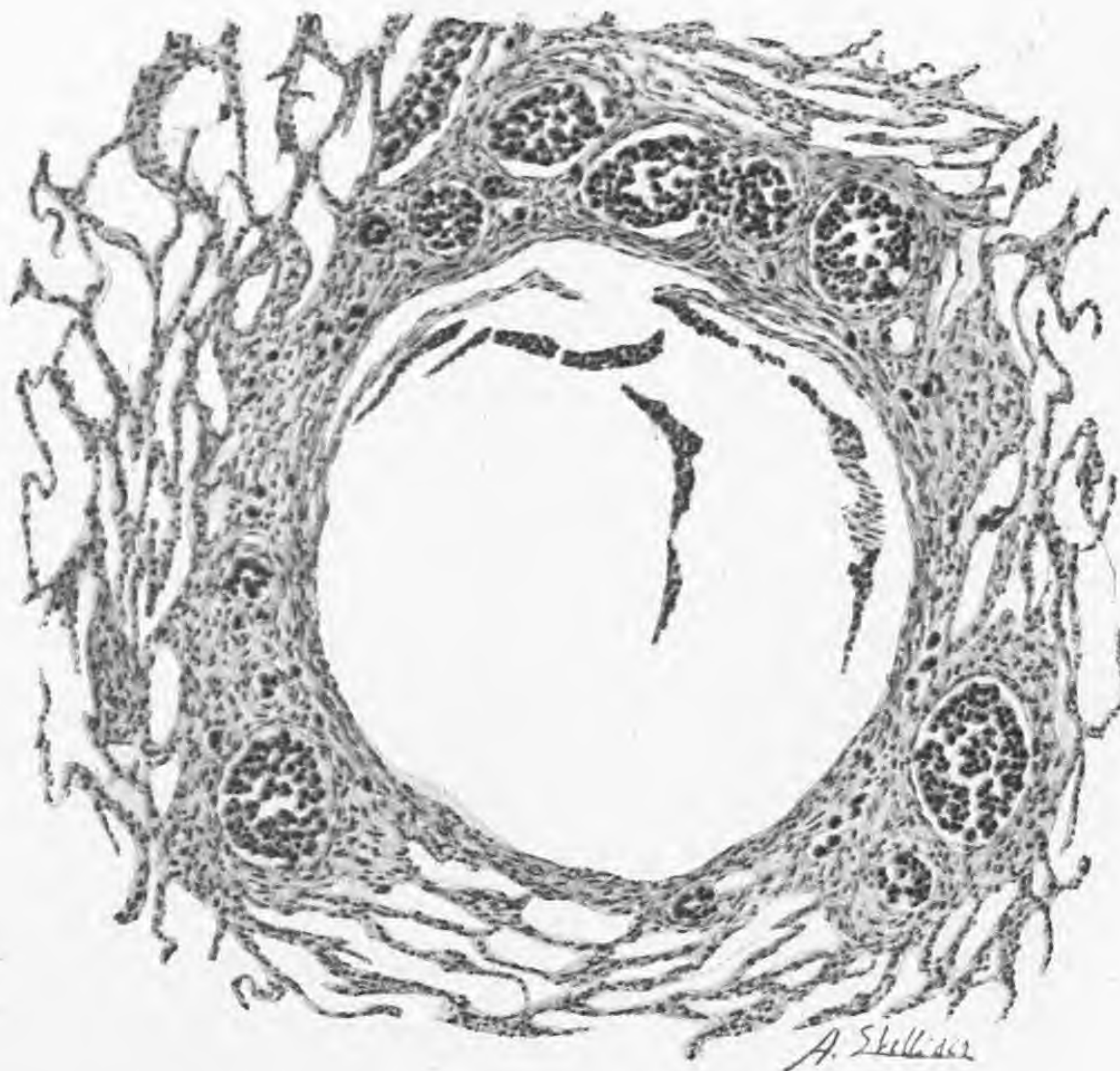
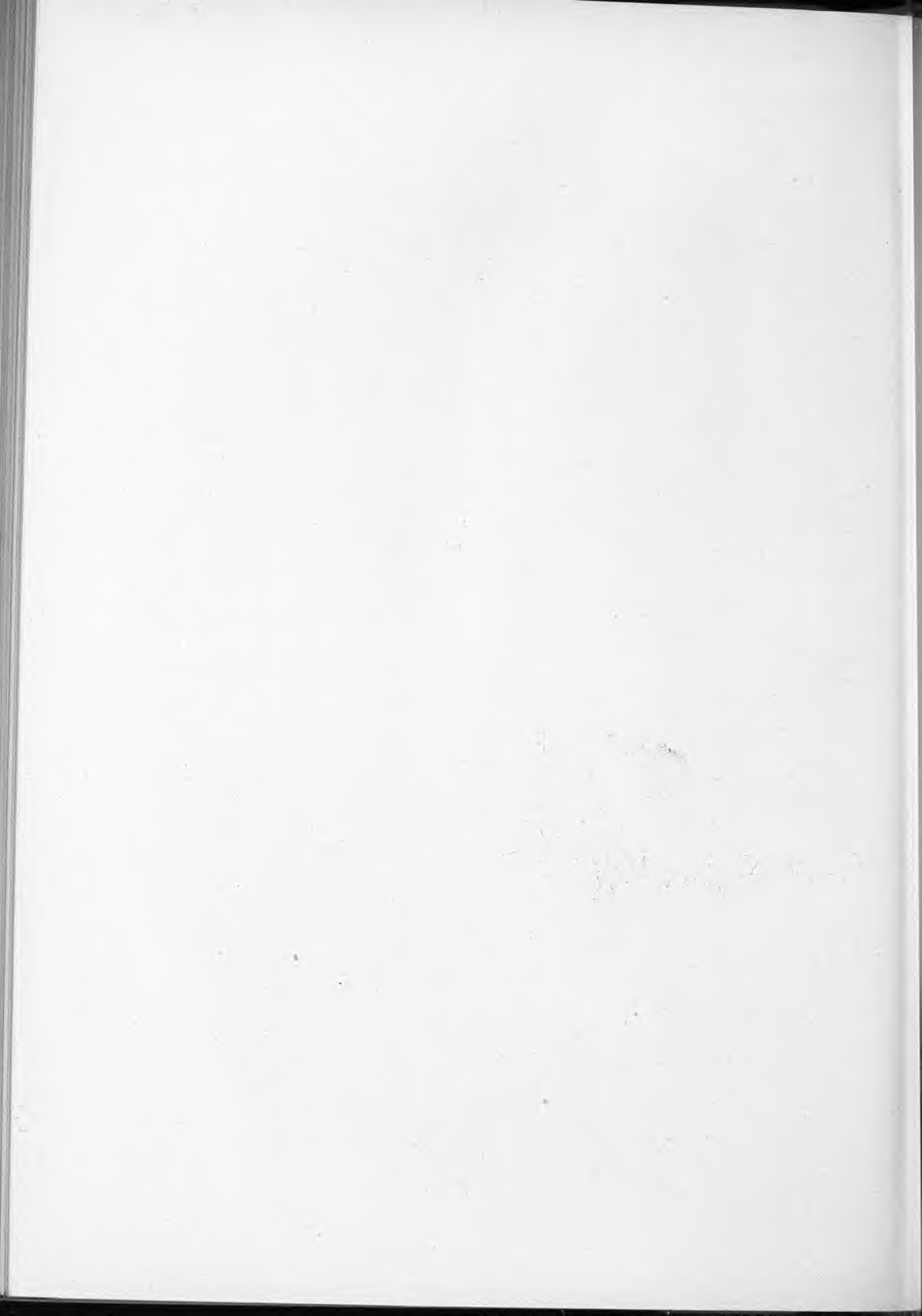



Fig. IV. - Sezione di un piccolo bronco con lacune e vasi linfatici peribronchiali zaffati da cordoni di cellule cancerigne.

Zeiss - obb. 16 mm. - oc. 4 Comp.

connettivo peribronchiale, nei bronchi di grosso calibro si trovano accumuli di cellule neoplastiche anche nello spessore della mucosa. La parete dei vasi sanguigni invece non presenta alcuna lesione particolare all'infuori di quelle già descritte a carico dell'avventizia e del connettivo periavventiziale. La tunica media ed intima sono perfettamente indenni.

Gli elementi cellulari che costituiscono le formazioni perivascolari e peribronchiali sopradescritte, presentano una morfologia identica a quella già studiata all'esame delle sezioni della parete gastrica. Hanno cioè tutti i caratteri di cellule epiteliali neoplastiche. Sono grosse cellule di forma grossolanamente sferica, con protoplasma abbondante, chiaro, con struttura finemente reticolare, e nucleo rotondeggiante, vescicolare, povero di cromatina.

Anche nelle sezioni di polmone non è evenienza rara riscontrare elementi di proporzioni gigantesche con due o tre nuclei, ed elementi in fase cariocinetica.

Nello spessore del connettivo sottopleurico e dei fasci di connettivo che formano lo stroma dell'organo, si osservano vacuoli, che hanno tutto l'aspetto di spazi preformati, entro i quali sono contenute una o due cellule neoplastiche. Si ha insomma il quadro microscopico completo di una lesione neoplastica sistematizzata che interessa tutto il sistema linfatico pleuro-polmonare.

Quei noduli descritti all'esame macroscopico nello spessore del lobo inferiore del polmone destro, presentano microscopicamente l'aspetto di focolai di broncopolmonite catarrale. In corrispondenza di questi punti gli alveoli sono ripieni di un essudato formato da scarsa fibrina, molti polinucleati, qualche linfocito e numerosi globuli rossi. Non si rinvengono in questi focolai, cellule neoplastiche.

Le ghiandole linfatiche ilari e retroperitoneali sono invase da cellule neoplastiche che si sostituiscono quasi completamente al tessuto linfatico.

Nulla degno di particolare rilievo all'esame istologico degli altri organi.

*
* *

Il processo neoplastico che aveva colpito la parete dello stomaco, diffondendosi per via retrograda ai linfatici pleuro-polmonari, aveva dunque determinato lo sviluppo di una carcinosi generalizzata linfangitica pleuro-polmonare.

Le alterazioni riscontrate all'esame istologico dei polmoni erano più che sufficenti a spiegare un quadro clinico così impressionante.

L'invasione universale del sistema linfatico pleuro-polmonare da parte degli elementi neoplastici aveva trasformato la rete linfatica in tanti cordoni solidi che venivano a ridurre notevolmente la elasticità di questi organi. Per di più la compressione esercitata sulle ramificazioni dell'albero vascolare e bronchiale, lo stato irritativo delle pleure e il versamento liquido, erano condizioni che rendevano assai limitati gli scambi osmotici, riducendo e ostacolando l'afflusso di sangue e di aria agli alveoli polmonari, onde dispnea, cianosi, tosse. Inoltre lo stimolo irritativo esercitato sulle ramificazioni e terminazioni nervose polmonari da parte dei gangli ilari, dallo stato di fibrosi polmonare e dagli stessi cordoni neoplastici, era un altro fattore di valore non indifferente che contribuiva ad aggravare la sindrome respiratoria.

CONCLUSIONE.

La diagnosi clinica di carcinosi generalizzata linfangitica pleuro-polmonare presenta all'atto pratico notevoli difficoltà.

Essa può essere avanzata allorchè in un individuo portatore di un carcinoma addominale, insorga all'improvviso una sindrome respiratoria gravissima con dispnea, cianosi, tosse, e l'indagine radiologica non metta in evidenza a carico dei polmoni veri e proprii noduli metastatici, ma soltanto un cospicuo aumento delle strie vaso-bronchiali.

Meritano di essere prese in considerazione alcune particolarità di questi sintomi. La dispnea di tipo espiratorio insorge all'improvviso e rapidamente assume proporzioni impressionanti. La tosse, accompagnata da scarsissimo espettorato, mantiene per tutto il decorso della malattia un carattere irritativo, spasmodico ed accessionale. La carcinosi generalizzata linfangitica pleuro polmonare, può associarsi a pleurite essudativa uni- o bilaterale, che all'inizio della malattia può mascherare la causa vera della sindrome respiratoria: l'esame citologico del liquido può avere un valore decisivo per stabilire la giusta diagnosi.

Un altro segno che associato a quelli precedentemente esposti può acquistare un certo valore è la retrazione rapida e progressiva della parete toracica.

Ravenna, 20 aprile 1928.

BIBLIOGRAFIA.

Assmann. Citato da Dalla Volta e Valenti.
Bard. Semaine médicale, pag. 145, 1906.
Id. Rev. Méd. Suisse Romande, 1918.
Beger. Deutsches Archiv f. Klin. Med., Bd. 23, 1879.
Bernard e Cain. Arch. de Méd. expérim., 1913.
Bouchout e Contamin. Presse Médicale, pag. 509, 1921.
Collin. Ibid., pag. 20, 1921.
Courcoux. Ibid., pag., 138, 1921.
Dalla Volta e Valenti. Arch. It. di Pat. e Clin. Medica, vol. II, fasc. VI, p. 569-23.
Ferrio. *La diagnosi clinica delle malattie interne*, II ed., vol. II.
Girode. Arch. gén. de Méd., 1889. Citato in Bard.
Giroux. Presse Médicale, pag. 71, 1908.
Le Noir e Courcoux. Ibid., pag. 757, 1908.
Lorenz. *Linfogene Lungenkarcinose*. F. d. R., Bd. 28, H. 5, 1921.
Meyenburg. Schweiz Korr. Blatt., 1919.
Moscati. Riforma Medica, 1923.
Oberling. Presse Médicale, pag 528, 1922.
Ortner N. *Sintomatologia clinica delle malattie interne*. Vol. II. Casa Editrice Vallardi, 1926.
Otten. Citato da Dalla Volta e Valenti.
Poirier e Cunéo. *Les lynphatiques*, vol II del *Traité d'Anatomie Umaine*. Paris, 1922, di Poitier e Charpy.
Schmidt. Medizinische Klinik, n. 50, 1913.
Tendeloo. Münch. Med. Woch., pag. 35, 1904.
Troisier. *Recherches sur les lynphangites pulmonaires*. Thèse de Paris, 1874.
Turrettini e Gerber. Revue Médicale de Suisse Romande, pag. 177, 1920.
Weis. Citato da Dalla Volta e Valenti.

III.

ARCISPEDALE DI S. SPIRITO IN SASSIA - ROMA - SALA BAGLIVI
Primario: Prof. N. SFORZA

Contributo allo studio della setticemia trombosante con gangrena

per il dott. A. BONADIES, assistente.

G. F. di anni 33, negoziante, di Roma. Nulla d'importante nel gentilizio: il padre s'è suicidato perchè affetto da nevrastenia, la madre vive e sta bene. Dei tre fratelli dell'infermo uno vive e gode buona salute, un altro è morto in tenerissima età di malattia imprecisabile, un terzo è morto di febbre tifoide.

Il P. è nato a termine e ha avuto allattamento materno: delle malattie esantematiche ricorda di aver sofferto di rosalia in tenera età, dalla quale peraltro è guarito completamente in breve tempo. Nessun altra malattia degna di particolare attenzione.

Modico bevitore. *Fumatore strenuo* (dice di arrivare a fumare fino a 50 sigarette al giorno).

Nel 1915, all'età di 23 anni, durante il servizio militare, il P. contrasse un'ulcera che, dai sanitari che lo visitarono, fu ritenuta di natura specifica e cominciata subito a curare con iniezioni di calomelano (in tutto il P. fece 5-6 iniezioni).

Dopo un anno dalla manifestazione iniziale il P. ebbe una eruzione per cui, dietro consiglio del medico curante, riprese la cura interrotta e fece in quel periodo 13 iniezioni di calomelano. Da allora il P. è stato sempre bene. Non fu mai praticata la R. di Wassermann nel sangue.

Nel 1920 e cioè dopo cinque anni dalla infezione luetica iniziale il P. sposò una donna sana da cui ebbe un figlio nato a termine, sano. Nessun aborto nè parti prematuri. Dopo circa un mese dall'unico parto anche la moglie del P. si accorse di un'eruzione roseolica specifica per cui dovette ricorrere alla cura antiluetica.

In quell'occasione anche il marito si ricordò della sua sifilide e si curò con una serie di 6 iniezioni endovenose di neosalvarsan a dosi progressivamente crescenti. Da allora il P. abbandonò qualsiasi cura perchè si sentì sempre bene.

L'attuale malattia rimonta all'ottobre del 1926 quando il P. notò sugli arti superiori e inferiori la comparsa di alcuni elementi pustolosi di media grandezza (quanto piccole lenticchie) in numero di una diecina circa che curò di sua iniziativa con applicazioni locali di pomate. Contemporaneamente alla comparsa di questi elementi il P. perdette il suo solito umore divenendo svogliato e distratto nel suo lavoro: era afflitto, inoltre, da una cefalea tenace a tipo prevalentemente notturno.

Dopo circa 13 giorni dalla comparsa di queste manifestazioni cutanee e generali e cioè 8 giorni prima dell'ingresso in Ospedale, il P. avverte un improvviso dolore alla natica destra, dapprima lieve poi più forte ed estenden-

tesi a poco a poco dall'anca fino al polpaccio e un po' al piede. Obiettivamente il giorno dopo il P. notò dei fenomeni vasomotori consistenti in pallore e cianosi dell'arto che si presentavano nel piede, a chiazze alternativamente. Un sanitario consultato in quella circostanza diagnosticò una nevralgia sciatica con conseguenti fenomeni di angiospasmo e angioparalisi. Con massaggi la circolazione si riattivava, il dolore si attenuava alquanto e il piede riprendeva il suo colorito normale. Dopo qualche giorno però i dolori sono andati notevolmente aumentando, tutto il piede ha assunto colorito rosso cianotico, colorito che si è esteso in alto fino quasi al quarto inferiore della gamba, lo stato generale è peggiorato. In queste condizioni il P. si è visto costretto a chiedere ricovero in Ospedale dove entra il 21 novembre 1926.

Alla data dell'ingresso l'*esame obiettivo* dava:

Condizioni generali discrete. Nutrizione buona. Cute e mucose un po' anemiche. Lingua asciutta. Polso ritmico a pressione e frequenza normali. Respiro normale. Sensorio integro. Nulla di notevole all'esame del polmone, del cuore e degli organi addominali.

Arto inferiore destro. — In corrispondenza della gamba e lungo il tibiale anteriore si nota un edema con rossore diffuso a piccole chiazze confluenti: in detta zona il P. avverte dolore spontaneamente. Con la pressione si risveglia dolore più vivo. Tutto il polpaccio appare tumefatto, alquanto arrossato e dolente.

Al termotatto la gamba fino al terzo medio presenta una temperatura normale mentre più in basso la temperatura è diminuita.

Il piede in toto appare tumefatto, di colorito rosso vinoso, scuro, a chiazze piuttosto confluenti nella regione interna del piede fino al malleolo interno dove esiste una delimitazione netta, a decorso serpiginoso che divide fra loro le due zone di tessuto sopra e sottostante, di aspetto diverso. Il piede è freddo al termotatto ed insensibile ai diversi stimoli dolorifici, tattili, di caldo e di freddo. I movimenti sono possibili ma molto limitati e dolorosi. Il piede però duole spontaneamente di un dolore profondo, lancinante. Riflesso patellare presente. L'achilleo non si cerca di provocarlo perchè riuscirebbe molto doloroso.

Sulla cute degli arti superiori e inferiori si notano piccole chiazze cicatriziali, rappresentanti l'esito dell'eruzione sofferta dal P. prima che gli sopravvenissero i fenomeni dolorosi. Dette chiazze si presentano sotto l'aspetto di macchie di grandezza varia da un piccolo centesimo ad una lenticchia, di colorito rosso rameico: al centro questi elementi cicatriziali sono di un colorito gialletto per la presenza di piccole squamette epidermiche circondate da un alone rossastro.

Nelle comuni stazioni linfoglandolari si palpano delle glandole piccole, indolenti, mobili. A sinistra si palpa il ganglio epitrocleare della grandezza di un fagiolo.

Pupille uguali, miotiche, bene reagenti alla luce e all'accomodazione.

Esame delle urine. — Traccie minime di albumina. Glucosio assente. Nel sedimento: non cilindri nè emazie e leucociti. Cristalli vari.

Temperatura febbrile oscillante fra i 37-38, più vicino ai 37,5 che a 38.

Diagnosticata un'arterite obliterante in un soggetto portatore di un'infezione sifilitica senza esitare e allo scopo di ottenere il massimo risultato nel più breve tempo possibile si inizia una cura antiluetica con iniezione endovenosa di 0,30 di Neosalvarsan e bicloruro di mercurio 0,002. Un clistere di cinque grammi di ioduro di potassio.

Alla visita del giorno successivo (23 novembre) il piede è ancora freddo e la cianosi è più intensa in corrispondenza dell'alluce e delle altre dita che

sono algide. Il collo del piede e il terzo inferiore della gamba sembrano meno cianotiche mentre appare meno precisa la zona di delimitazione. Polso 96.

Si prosegue la cura del ioduro di potassio per clistere di cinque grammi e delle iniezioni di 0,002 endovenose di bicloruro di mercurio.

Nei giorni seguenti, ad onta della cura, l'arto si fa progressivamente più edematoso fino a raggiungere la radice dell'arto, il piede assume una tinta scura di gangrena secca, sulle gambe appaiono qua e là delle flittene, il dolore si fa più intenso, lo stato generale peggiora notevolmente: pertanto si decide l'amputazione dell'arto che viene eseguita dal prof. Alessandri al Policlinico G. B. Morgagni, dove il P. fu trasportato per suo desiderio, il 26 novembre.

Decorso post-operatorio buono. Solo si ha un leggero risentimento renale che si rivela con la presenza di 0,10 % di albumina e scarsi cilindri e leucociti ben conservati nel sedimento.

Dopo circa otto giorni dall'eseguita operazione, quando pareva che il P. volgesse a guarigione, compaiono improvvisamente altri dolori all'arto inferiore sinistro che si va tumefacendo gradualmente: contemporaneamente aumenta la febbre, lo stato generale peggiora notevolmente, la lingua si fa secca, il polso più frequente (110). Nessuna modificazione di colorito del piede che possa far pensare a gangrena.

L'edema si diffonde sempre più prossimalmente e raggiunge la radice dell'arto, il tronco, il dorso, le spalle. Movimenti attivi dell'arto difficili. Dolori sempre persistenti e forti, lancinanti. Nei giorni successivi segni di versamento liquido nel ginocchio sinistro.

Non permettendolo lo stato dei reni non si può riprendere la cura antiluetica dovuta interrompere.

Si prescrivono solo applicazioni calde sull'arto malato e riposo assoluto del medesimo.

Con alternative di miglioramenti e peggioramenti il P. arriva fino al 18 dicembre quando improvvisamente avverte un dolore dapprima modico poi più forte all'arto superiore destro, dolore lancinante estendentesi dal braccio all'avambraccio e alla mano. All'esame obiettivo dell'arto non si apprezza un edema molto intenso come si vedeva agli arti inferiori, però lungo il margine interno del braccio e precisamente nello spazio intermuscolare interno, coperto in parte dal bicipite, si apprezza un cordone dolentissimo, della grandezza di un mignolo e più che si continua fino alla piega del cubito dove si biforca: questo cordone per la sua posizione anatomica e per i suoi rapporti si identifica facilmente per l'arteria omerale in preda ad un processo di arterite e periarterite. Movimenti attivi e passivi dell'arto possibili ma con difficoltà a causa del dolore che provocano. Anche qui si limita la cura ad applicazioni calde locali.

Il 28 dicembre essendo migliorati i fenomeni renali si riprende la cura antiluetica con iniezioni quotidiane alternate di Hectine e Bijoduro di Hg. Anche questa cura però si deve nuovamente sospendere a causa della ricomparsa della nefrite.

Alternandosi periodi di miglioramento a periodi di peggioramento il P. resta in Clinica fino al 17 gennaio 1927 quando, essendo già molto migliorato, chiede di essere dimesso per continuare la convalescenza a casa sua.

Tutto va bene ancora fino al 28 gennaio quando improvvisamente il P. viene preso da febbre alta: la tosse che egli aveva avuta modica per tutto il corso della malattia, si fa più insistente; l'espettorato dapprima tinto di sangue si fa fetido. All'esame obiettivo del torace dove, durante tutto il corso della malattia si mettevano in evidenza solo rantoli umidi alle basi, si possono ascoltare ora, specie al lobo inferiore destro, rantoli umidi e soffio bronchiale: in detta zona con una percussione metodica si riscontra anche una riduzione di suono. L'espettorato abbondante e fetido mostra traccie di tessuto pulmonare.

Diagnosi: gangrena pulmonare.

Obitus il 4 febbraio 1927.

Non fu possibile eseguire l'autopsia: però da un pezzetto di arteria asportata durante l'operazione fu possibile allestire qualche preparato istologico. La lettura dei preparati fatta dal prof. Nazari, settore dell'Ospedale di S. Spirito, dimostra: *fleboscl*e*rosi e arteriosclerosi con trombosi parietale parziale, parzialmente organizzata.*

Esaminando la storia clinica surriportata a me pare che da essa si possono trarre dei dati di fatto sufficienti per ammettere, anche in assenza della Reazione di Wassermann che non fu potuta eseguire, che il nostro P. era un portatore di infezione sifilitica: e ciò stanno difatti a provare l'ulcera iniziale guarita in poco tempo con la cura specifica, la roseola manifestatasi dopo un anno dalla contratta infezione e che scompare con delle iniezioni di calomelano, la trasmissione della infezione alla moglie che dopo il parto deve curarsi con delle iniezioni endovenose di Neosalvarsan un'eruzione roseolica di indubbia natura luetica. Dunque soggetto sifilitico.

Essendo sopravvenuta ora in questo soggetto una sindrome improvvisa da occlusione vasale all'arto inferiore destro era legittimo pensare ad una sifilide arteriosa e giustificato iniziare senz'altro una cura specifica, ciò che fu fatto senza però ottenere un grande risultato per il fatto che già all'atto della cura l'occlusione si era già stabilita nè era possibile farla regredire. Forse si sarebbe potuto evitare l'insorgenza dell'arterite manifestatasi in seguito all'arto inferiore sinistro e all'arto superiore destro, se la cura fosse potuta proseguire senza complicanze renali. Dunque fu sospettata e curata un'arterite luetica.

Ma si trattava veramente di ciò? Ecco un primo punto da esaminare. Ma vediamo prima che cosa è l'arterita luetica e come essa si manifesta.

L'arterite luetica è una affezione cronica che può colpire qualsiasi arteria dell'economia ma che principalmente prende l'aorta, i vasi cerebrali, più raramente i vasi degli arti e le arterie viscerali, che può manifestarsi in qualsiasi periodo della vita, più frequentemente però dai 20 ai 50 anni, e che consiste anatomicamente in alterazioni produttive da parte dell'intima dei vasi e distruttive da parte dell'avventizia e specialmente della media.

Molto è stato detto e scritto su di essa già fin dai tempi più remoti.

Infatti si sa già che A. Paré, Lancisi, Morgagni, per non parlare che dei maggiori, hanno parlato di arteriti e di aneurismi e si sa che ad essi non era sfuggito neanche il nesso etiologico fra lue e lesioni arteriali (aneurisma specialmente). Ma la storia per così dire scientifica dell'arterite luetica comincia nel 1849 per opera di Diettrich il quale per primo mise in evidenza in una donna luetica lesioni di tal natura in una delle carotidi ed in un'arteria di Silvio. Dopo di lui apparve il classico lavoro di Wirchow (1858) « Sulla natura delle affezioni sifilitiche costituzionali », a cui fece seguito tutta una schiera numerosa di ricercatori, ognuno dei quali portò il suo contributo (Griessinger, Westphal, Lanceraux, Gross, Wilks, Weber, Wagner, Dieckinson, Bristone,

Hargings, Jackson, Rabot). Heubner si occupò molto dell'anatomia patologica dell'arterite luetica (specie cerebrale) concludendo che la lesione arteritica consiste sempre in un'endoarterite obliterante di alto grado per azione del virus specifico. Dopo di lui altri ancora si occuparono dell'argomento stabilendo il carattere delle alterazioni vasali, la sua specificità, i disturbi conseguenti all'occlusione dell'arteria, ecc..... (Hanot, Baumgarten, Spillmann, Rumph, Joffray, Stanziale, Wendeler, Vanzetti, Benda, ecc.).

Come conclusione di tutti questi studi si stabilì che le lesioni arteriose sono molto frequenti ad osservarsi, che l'endoarterite che colpisce i vasi, specialmente cerebrali, è di natura luetica, e che la sifilide oltre che i vasi cerebrali può colpire tutte le altre arterie dalle più piccole (arterioliti) donde le lesioni secondarie della sifilide e le gomme, alle più grosse (aortite, aneurisma).

Su quest'argomento essendosi dunque svelta una letteratura amplissima e vastissima non è il caso di ritornare perchè si direbbero delle cose già dette. Quello che invece mi pare importante nel caso capitato alla mia osservazione è il decorso clinico della malattia, la sua sintomatologia, l'esito in gangrena.

Per quanto vasta la letteratura che sono riunito a consultare sull'argomento mi è risultato che non è molto frequente il manifestarsi di una sindrome arteriosa diffusa a parecchi territori vasali *a poussées* acute, come si è presentata nel nostro paziente.

Occupandosi delle gangrene degli arti i vari AA. dicono sì che la sifilide può essere chiamata in causa nel determinismo di esse, ma non si diffondono a parlare perchè si tratta di lesioni rare a riscontrarsi. Se dai trattati classici si passa poi alla consultazione dei lavori speciali pubblicati sull'argomento si vede allora quanto rari sono i casi resi di pubblica ragione e dippiù ci si rende conto che i casi pubblicati sono tanto differenti dal nostro.

Filadoro in un lavoro alquanto vasto sulle arteriti luetiche occupandosi delle manifestazioni sifilitiche vasali negli arti dice che esse non sono molto frequenti a riscontrarsi; e come casi illustrativi cita quello di Millian che concerne una gangrena dell'alluce per endoarterite luetica, quello di Caussade e Frankel che concerne una gangrena dell'indice destro da trauma in un soggetto luetico, e i casi di Deynes e Knorre nei quali fu osservata totale gangrena del piede per arterite sifilitica dell'arteria tibiale.

Se le arteriti luetiche degli arti inferiori sono rare, rarissime risultano quelle degli arti superiori.

Come si manifesta clinicamente l'arterite luetica?

Riguardo alla sindrome clinica gli AA. sono concordi nel ritenere che essa consiste in astenia, dolori, parestesie, disturbi termici a carico dell'arto colpito con indebolimento ed eventuale soppressione dell'arteria che è sede del processo luetico. Oltre ad un apprezzabile indurimento uniforme lungo il tragitto dell'arteria, man mano che i disturbi circolatori progrediscono insorge il quadro della claudicazione intermittente, vera mejopragia funzionale dell'arto da differenziarsi nettamente dalle claudicazioni intermittenti mielogene.

Ad una maggiore intensità delle lesioni vasali fa riscontro la gangrena dell'arto che si stabilisce quando il circolo è completamente soppresso e non vi sono o sono insufficienti le attività anastomotiche per mantenere il trofismo dell'arto.

Alle gangrene che si verificano fra il terzo e il quinto decennio della vita Borchardt dà il nome di *gangrene presenili* (Winiwarter). Il loro quadro morboso consiste in ciò che i pazienti nel riposo stanno bene ma camminando risentono, dopo un tempo più o meno lungo, dei disturbi sensitivi, motori e vasomotori sotto forma di parestesie, formicolii, cianosi, freddo, senso di morte dell'arto e debolezza della gamba e sopratutto del piede; sintomi questi che scompaiono dopo una pausa di riposo e che ricompaiono se lo sforzo si rinnova: questi malati possono camminare con lunghe pause — *caudicatio intermittens*: Charcot, Erbs, Goldflam —. All'esame obiettivo si nota una estrema piccolezza delle arterie o la completa assenza del polso come segni della arterite già esistente. In taluni casi i pazienti soffrono fortissimi dolori e pertanto diventano anche morfinisti.

Dal punto di vista anatomopatologico Winiwarter e Billroth videro una estesa obliterazione delle arterie e ispessimenti endoflebitici con endoarterite ipertofica ed obliterante che dai grossi vasi si propaga alla periferia della gamba determinando la gangrena.

Mettendo ora a raffronto queste gangrene da arteriti col nostro caso clinico mi pare che non ci sia bisogno di spendere molte parole per scoprire le molteplici differenze esistenti fra di loro: principalmente il decorso, in uno acuto e in questi cronico o subcronico; e il fatto che nel nostro malato sono state colpite successivamente prima una gamba, fino alla gangrena, poi l'altra gamba, poi il braccio destro, poi il polmone. Dunque non arterite luetica pura e semplice nè gangrena presenile di Winiwarter.

Una certa affinità clinica se non anatomo-patologica mi pare che il nostro caso presenta con la trombo angioite obliterante di L. Buerges, quella che fu chiamata da Parkes Weher « non syphilitic angioitis obliterans of Hebrews » o anche, come altri AA. la chiamarono « vascularitis universalis con endoarterite e flebite obliterante », oppure anche panvascolarite segmentaria con perivascolarite.

Ecco qualche cenno della malattia di Buerger.

Studiata per la prima volta nel 1906 a New York da Leo Buerger la trombo angioite obliterante fu subito argomento di altri lavori in Germania, in America e in Inghilterra. Nel 1907 Parkes Weher comunicò parecchi casi della malattia osservati nel German Hospital of London alla Reale Società di Medicina confermando pienamente le vedute di Buerger e proponendo il nome suddetto di « non syphilitic angioitis obliterans of Hebrews ». Dopo Weber si occuparono dell'argomento altri AA. fra cui Willy Mayer, che difese stre-

nuamente l'origine tabagica della malattia senza essere però seguìto da altri AA. Gilbert e Conry, che ne fecero uno studio d'insieme nel 1922, così definirono la malattia: « La trombo angioite obliterante è un'affezione cronica, ad *inizio infiammatorio acuto,* molto verosimilmente tossi-infettivo delle arterie e delle vene delle estremità distali degli arti che colpisce quasi esclusivamente gli israeliti e polacchi e caratterizzata da una serie di sintomi di ordine clinico e umorale che portano presto o tardi quasi inevitabilmente alla gangrena ».

Così definita la malattia vediamo un pò più particolarmente quali ne sono i sintomi clinici dividendoli, come fanno gli AA. francesi già citati, in: *a*) sintomi soggettivi; *b*) sintomi funzionali; *c*) sintomi obiettivi.

a) *Sintomi soggettivi.* — Qualche mese e talora anche qualche anno prima dell'apparire dei fenomeni gangrenosi che sono come l'epilogo della malattia, il p. avverte ogni tanto qualche sensazione di intirizzimento, di formicolio e sopratutto senso di freddo all'estremità: questi fenomeni però sono indolori. Più tardi viene *il dolore* e domina la scena: dapprima lieve e sopportabile diviene in seguito talmente forte da richiedere di per sè solo l'intervento demolitore della chirurgia in quanto solo l'amputazione dell'arto è capace di dare un po' di pace al povero paziente. Questi dolori o vengono di notte nel completo riposo oppure colpiscono l'infermo durante il cammino e lo obbligano a fermarsi. (A causa dell'analogia grande esistente tra i caratteri di questi dolori agli arti e quelli dell'angina pectoris da decubito e dell'angina pectoris da sforzo (Vaquez), Walton e Paul parlano addirittura di *angina cruris*).

I disturbi trofici possono venire col dolore oppure può passare lungo tempo prima che un qualche segno avverta della tendenza dell'arto alla gangrena.

b) Fra i *sintomi funzionali* non c'è per gli arti superiori che una certa difficoltà a muovere le dita della mano e la *claudicatio intermittens,* come l'abbiamo già descritta, per gli arti inferiori.

Questi fenomeni possono anche mancare completamente nei casi molto gravi.

c) Fra i *sintomi obiettivi* gli AA. distinguono quelli comuni alle altre arteriti degli arti (morbo di Reynaud, Dysbasia angio sclerotica di Charcot) e quei segni che sono propri della m. di Buerger. Tralasciando i primi che si ritengono comunemente noti, diciamo qualche parola dei secondi.

Il più importante e costante di tutti è il *pallore dell'arto* in *posizione orizzontale.* Questo pallore, che occupa sopratutto l'avambraccio e la gamba, contrasta con la tinta rosea e talora leggermente cianotica che presenta spesso

la mano o il piede. Questo pallore scompare completamente nella posizione declive dell'arto ed è sostituita da una tinta rosso viva (*eritromelia da reazione* di L. Buerger). In posizione verticale l'*arto si ischemizza* completamente.

Si chiama *angolo di capacità circolatoria* (Buerger) l'angolo che l'arto forma col piano del letto e che è sufficiente a far apparire la tinta rosea delle dita quando si passa dalla posizione verticale verso quella declive.

A questi sintomi Parkes Weber ne ha aggiunto un altro e che si manifesta con un *pallore d'alabastro caratteristico* quando all'arto pendente si fanno compiere dei movimenti di flessione e d'estensione (*segno di Parkes Weber*).

Altri sintomi messi in evidenza dagli AA. francesi sono la *asfigmia*, che è preceduta da una *diminuzione della tensione arteriosa*. Altri segni importanti sarebbero poi, secondo Gilbert e Conry, l'*assenza d'azione del bagno freddo* (a 9°), e la mancanza di oscillazioni sfigmomanometriche sotto l'influenza del bagno caldo (43°).

Fra i sintomi per così dire umorali sono stati segnalati la *poliglobulia*, una leggera *iperglicemia* senza glicosuria, una *maggiore rapidità di coagulazione*, un *aumento della viscosità del sangue*.

Oltre questi che costituiscono la categoria dei segni positivi per fissare ancor meglio la fisionomia della malattia concorrono, e non poco, quelli che sono stati chiamati *sintomi negativi*: tra gli altri segnaliamo l'assenza assoluta di lesioni dell'aorta toracica o addominale, del cuore, dei reni, del sistema nervoso, dello scheletro; assenza di angina pectoris e angina abdominis.

Nessun segno di sifilide nè ereditaria nè acquisita.

A questa sintomatologia apparentemente così bene inquadrata e definita, corrisponde un'*etiologia* oscura e controversa. Essendo i primi casi insorti in Polonia e in Russia e, essendo Ebrei i primi colpiti dal male, gli AA. si sentirono autorizzati a parlare di T. A. O. degli Ebrei quasi a voler significare che solo gli Israeliti possedessero il triste privilegio di contrarre l'affezione. A spiegare l'affezione si chiamò in causa il clima, la miseria fisiologica, il tifo esantematico. Il tabagismo fu considerato da Willy Mayer come una condizione quasi indispensabile per lo sviluppo della malattia, riprendendo così un'antica idea di Erb il quale considera l'intossicazione tabagica come la causa prima dei disturbi circolatori degli arti. Anche il piede piatto è stato da qualche A. chiamato in causa (1).

L'assenza assoluta di sifilide forma il caposaldo etiologico negativo su cui poggia l'edificio nosografico della malattia di Buerges.

L'*anatomia patologica* si può riassumere in questi brevi concetti:

---

(1) A proposito del piede piatto e dei suoi rapporti con la T. A. O. la questione pare rimasta in questi termini: il piede piatto non è la causa della T. A. O. ma ne può essere tutt'al più la conseguenza: e ciò a causa del rilasciamento dei legamenti che sorreggono la volta plantare nel periodo disbasico, da alcuni detto anche periodo della rigidità muscolo-ligamentosa.

1) uno stadio d'infiammazione acuta dell'arteria e delle vene satelliti con, sovente, flebiti superficiali e formazione di trombi obliteranti con i prodotti infiammatori (trombo angioite obliterante);

2) Uno stadio d'organizzazione e di vascolarizzazione del coagulo con la scomparsa degli elementi d'infiammazione.

3) uno stadio di sviluppo di tessuto fibroso perivascolare inglobante tutto il fascio vascolo nervoso dell'arto colpito.

Queste sono le alterazioni fondamentali (Buerger).

Lo studio macroscopico degli arti amputati dimostra al taglio un vario aspetto degli elementi vasali, aspetto che va, a seconda dello stadio del processo, da vasi riempiti di una materia grigiastra più o meno dura percorsa da fini pertugi da cui geme qualche goccia di sangue, fisso ad arterie che contengono come del sangue coagulato, brunastro, molle. Le arterie più frequentemente colpite sono la tibiale anteriore, la pedidia, la dorsale dell'alluce, le arterie plantari, la tibiale posteriore. Oltre alla trombosi si riscontra nei vasi colpiti un certo grado di arteriosclerosi e la periarterite e la periflebite.

L'arteriosclerosi pare che sia più frequente ne' casi al dilà di 40 anni: essendo però stata riscontrata anche in qualche soggetto giovane ha fatto emettere a qualche autore l'ipotesi che vi sia nei soggetti colpiti dalla malattia di Buerger una certa ipoplasia arteriosa che costituirebbe il *locus minoris resistentiae*. Ma questa ipotesi non è confermata.

La perivascolarite è di grado variabile nel senso che la fibro-agglutinazione può essere scarsamente sviluppata oppure trasformare il fascio vascolo nervoso in una specie di corda rigida in cui riesce sommamente difficile riuscire a dissecare tra loro i vari elementi che lo compongono.

Dal punto di vista microscopico bisogna con L. Buerger distinguere: 1) lo stadio dell'infiammazione acuta seguente alla trombosi iniziale; 2) lo stadio dell'organizzazione o della T. A. O. definitivamente costituita. Lo studio dell'infiammazione sarebbe per L. Buerger quasi specifico perchè, come non si verifica in altri casi, qui si ha un'invasione delle tuniche vasali e del tessuto perivasale di elementi cellulari del sangue e una proliferazione degli elementi fissi dei tessuti. Fra questi elementi compaiono anche delle cellule giganti che sarebbero poi gli elementi caratteristici dell'affezione (Buerger). In seguito questi focolai con cellule giganti sono costituiti da elementi a tendenza cicatriziale. Si passa così gradualmente all'occlusione vasale totale per opera del tessuto neoformato: in altri termini là dove vi era il vaso vi è ora un cordone pieno percorso da vasellini neoformati che dànno al cordone stesso l'aspetto di un tessuto cribriforme.

Essendo tutte queste lesioni in un stadio diverso in uno stesso arto che

si prende in esame, giustamente Buerger s'è sentito autorizzato a dedurre che « l'affezione comincia con una lesione acuta infiammatoria accompagnata da trombosi obliterante; e che le arterie e le vene sono prese a tappe successive ». Così può essere giustificato il nome che è stato dato anche a quest'affezione e cioè *panvascolarite segmentaria* con perivascolarite o vascolarite universale con endoarterite e flebite obliterante: tutti nomi che si equivalgono.

Questo il nosografismo alquanto rigido della T. A. O. di Buerger. Ora, dopo quanto sappiamo, può il nostro caso entrare in questo rigido edificio nosografico malgrado le molte apparenti diversità di decorso e in assenza del reperto anatomo patologico completo che solo poteva mettere in luce chiaramente l'essenza del processo?

Certo che esaminando minutamente e a fondo la questione parecchi elementi si rinvengono che discordano e non permettono la sovrapposizione di una malattia sull'altra: perchè manca la sifilide nella malattia di Buerger mentre non vi ha dubbio che il nostro P. fosse un sifilitico; perchè nella malattia di Buerger vi è il primo periodo a decorso cronico, quello della claudicatio intermittens, mentre è mancato nel nostro p. in modo assoluto essendosi i suoi disturbi presentati acutamente; perchè a noi fa difetto l'indagine anatomo patologica dell'arto che da sola poteva dirimere qualsiasi dubbio mentre si sa che il reperto istologico della T. A. O. è patognomonico. Ma, sono sufficienti queste ragioni per negare nettamente qualsiasi parentela fra le due malattie? Non mi pare.

Certo che, dovendo assegnare un posto nella patologia alla malattia da cui è stato colpito il nostro malato io credo che ci si debba avvicinare più alla T. A. O. che non all'arterite luetica di cui già mi sono occupato più sopra. E le ragioni che mi inducono a sostenerlo sono cliniche. Difatti il quadro morboso nel nostro P. non si è andato preparando poco a poco ma è venuto tutt'insieme nel pieno benessere quindi dovremo ritenere che non di un'arterite si sia trattato ma di una trombosi; l'arterite si manifesta gradualmente mano a mano che si producono le alterazioni vasali obliteranti, mentre la trombosi viene di colpo e si manifesta con forti dolori, parestesie, senso di caldo e freddo agli arti.

Se a questi fatti si aggiunge poi lo stato settico del p. che in corrispondenza di ogni periodo, diciamo così, occlusivo delle arterie degli arti (gamba destra, gamba sinistra, braccio destro) che si manifestava con febbre, lingua secca, polso molle, depressione dello stato generale si ha un quadro clinico tipico. Facendo nostra allora la felice espressione di Gallavardin e Paupert possiamo parlare nel nostro caso di una *setticemia trombosante luetica*.

***

Oltre alla sifilide un altro elemento che è presente nel nostro p. e che può avere una certa importanza è il tabagismo.

Il nostro malato fumava più di 50 sigarette al giorno. Willy Mayer assegna al tabagismo o nicotinismo gran peso nel determinismo della T. A. O. di Buerger o delle lesioni arteriose in genere. Si obietta: ma il nicotinismo può produrre lesioni arteriosi di per sè solo? A questa domanda non si può rispondere adeguatamente allo stato attuale delle nostre conoscenze come non hanno potuto rispondere i cardiologi quando si sono posto il problema dell'influenza che il tabagismo può avere nel determinare l'angina pectoris. Le ricerche sperimentali (Guillain, Gy, ecc.) hanno messo in evidenza che con iniezioni sottocutanee ed endovenose di nicotina, di macerazione di tabacco, di soluzione acquosa di fumo si possono provocare lesioni ateromasiche nell'aorta dei conigli. Ma ciò ammesso e provato per il coniglio si può dimostrare la stessa influenza di esso tabacco sulle altre arterie e specie sulle arterie dell'uomo? La questione resta insoluta. Secondo me il nicotismo produrrebbe sulle arterie delle lesioni minime, forse neanche percettibili microscopicamente, forse una tendenza ad essere attaccate più facilmente da altre malattie. Se al nicotismo delle arterie si somma la sifilide è possibile allora assistere allo sfacelo vasale che abbiamo avuto modo di verificare nel nostro ammalato.

*
* *

Fra i sintomi negativi nella m. di Buerger gli AA. parlano di una integrità assoluta delle arterie viscerali. Nel caso nostro a parte il rene che può essere stato leso dal cloroformio usato per la narcosi nel corso dell'operazione chirurgica, si presenta il quesito se la gangrena pulmonare che è stata la causa dell'exitus sia da attribuire ad infarti multipli per trombosi delle vene pulmonari; oppure ad esiti in gangrena dei focolai di broncopulmonite ipostatica che il nostro malato ha avuto in tutto il corso della malattia a causa del decubito supino obbligatorio; ancora non sia da attribuire ad una infezione spirillare primitiva del polmone. Mi pare che queste tre ipotesi non siano suscettibili di facile soluzione con i dati che possediamo mancando l'autopsia che ci avrebbe potuto dare risultati molto sicuri o per lo meno probativi.

*
* *

L'*evoluzione* della m. di Buerger è alquanto lunga ma va quasi sicuramente verso la gangrena come esito costante. Nel nostro caso escluso l'arto inf. destro per cui si è dovuto ricorrere all'amputazione d'urgenza un po' per i fenomeni gravi di intossicazione, le lesioni dell'arto inf. sin. e dell'arto sup. destro si sono mano a mano attenuate, l'edema è andato gradualmente diminuendo sino quasi alla totale scomparsa, e la gangrena non si è avuta. Dob-

biamo quindi ritenere che trattati convenientemente questi malati potrebbero guarire come sarebbe guarito il nostro p. se la complicazione pulmonare gangrenosa non ne avesse determiñato l'obitus.

*
* *

Cura. — Bisogna distinguere una cura medica e una cura chirurgica. Dopo quanto abbiamo esposto precedentemente mi pare inutile o per lo meno superfluo dire che la cura da fare in simili casi sia senz'altro quella antiluetica a base di preparati arsenicali per via endovenosa, preparati mercuriali solubili e specialmente preparati jodici di cui si giovano moltissimo le lesioni arteriose in genere. Come fu fatto nel nostro p. è consigliabile iniettare per la via delle vene neosalvarsan cominciando da 0,30 o da 0,45 e proseguire in dosi crescenti ogni 5 giorni: nei giorni di intervallo fra un'iniezione arsenicale e l'altra, saggiando la tolleranza renale, iniettare per la stessa via delle vene bicloruro di Hg alla dose di gr. 0.002 giornaliera. Si somministri il joduro per clistere di gr. 5 pro die. Facendo un'intensa cura antiluetica è stato possibile a Marcel Labbé e a Denoyelle di comunicare alla Società Medica degli Ospedali di Parigi nel marzo 1925 un caso di guarigione in un individuo affetto da obliterazione arteriosa dei quattro arti con W. R. positiva.

A questa cura si devono accompagnare il riposo a letto, le applicazioni calde sugli arti per favorire la circolazione arteriosa e venosa, l'alimentazione corroborante e qualsiasi altro mezzo che valga a sostenere le forze dell'infermo.

Abolizione assoluta del tabacco.

Somministrare l'oppio per calmare i doloro e gli ipnotici per concedere un po' di riposo. Non tutti gli AA. sono d'accordo sulla benefica influenza delle ipodermoclisi. Kogo e Mayesima e Garbat di New York per diminuire la viscosità del sangue hanno proposto le iniezioni endovenose di citrato di sodio al 2 %: i risultati ottenuti da quelli che l'hanno adoperate non sono stati molto soddisfacenti (Ginsburg).

Cura chirurgica. — San Martin y Sastrustigni, Coenen, Wieting hanno proposto l'anastomosi artero-venosa per invertire la corrente della circolazione e arterializzare l'arto attraverso la vena femorale all'estremità della quale si imbocca il capo centrale dell'arteria omonima. Questa operazione oltre alle difficoltà di tecnica che, come si vede, sono grandi non ha dato buoni risultati all'infuori di quelli sperimentali (Carrel-Guthrie).

Usata in 136 casi ha dato 30 morti subito dopo l'operazione e 11 dopo l'amputazione; in 43 casi non si potè evitare l'amputazione.

Von Oppel e Willy Mayer hanno proposto di ottenere la stasi nell'arto con la legatura della vena femorale. I risultati anche per questo metodo di cura

sono stati molto scarsi se non addirittura nulli inquantochè, come è ovvio, se con questo mezzo si assicura la stasi dell'arto, non se ne assicura la nutrizione ossia l'ossigenazione.

Anche la simpaticectomia periarteriosa non ha dato risultati apprezzabili: e ciò è spiegabile per poco che si rifletta alla natura della malattia che non consiste in spasmi delle arterie ma addirittura in trombosi obliteranti.

L'amputazione, operazione dolorosa, costituisce l'ultima risorsa di cui disponiamo per calmare il dolore e per evitare fatti settici generalizzati. È inutile dire che a questo mezzo bisogna ricorrere solo quando il caso è disperato e nessun'altra risorsa terapeutica vale contro il dolore e contro i disturbi generali tossici quando la gangrena si è stabilita nettamente.

Von Oppel di Pietrogrado pensando che la T. A. O. possa essere dovuta ad un'iperadrenalinemia ricorse alla resezione della glandola surrenale sin. (come la più comoda dal punto di vista della tecnica operatoria) in 23 malati: di questi 5 morirono, molti dovettero essere amputati al piede e più su mentre il processo lasciato a sè avrebbe forse potuto esaurirsi con l'amputazione di qualche dito.

Roma, 16 gennaio 1928 (VI).

BIBLIOGRAFIA.

P. Foà. *Sistema circolatorio. Trattato di Anat. Pat.*, vol. II di Vanzetti.

Kaufmann. *Tratt. di Anat. Pat.* Ed. Vallardi, Milano.

D. Perla. *Su 41 casi di trombo-angioite obliterante.* Surgery, Gynecology and Obstetrix, luglio 1925.

Leo Buerger. *Tromboangeitis obliterans.* Am. Journ. med. Sciences, 1908, n. 5, CXXXVI.

Id. Intern. Clinics, Philad., 1909.

Id. Arch. of Diagnosis, ott. 1915.

Id. Journ. of Am. med. Sc., CLIV, sett. 1917.

Parker Weber. Procedings Roy. Soc. Med., 1909, 1910, 1912, 1913, 1915.

Id. Roy. Soc. of Med. clinical, sect. 1916-1917.

Id. Quartery Journ. of Med., vol. IX, n. 36, 1916.

Willy Mayer. Ann. of Surgery, 1916.

Id. Med. Record, maggio 1919.

Id. Journ. of Am. Med. Ass., ott. 1918.

Ginsburg. Journ. of Am. Med. Sc., CLIV, sett. 1917.

Sinkavitz. Ibid., marzo 1917.

Aievoli. *Malattia di* Buerger. La Riforma medica, n. 36, sett. 1927.

Gilbert e Conry. *La trombo-ang. oblit.* Paris Médic., n. 26, luglio 1922.

Schraff R. *Trombo ang. oblit.* Presse Méd., n. 61, luglio 1927.

Id. Congrès de l'Ass. fr. pour l'avanc. des Sc., aprile 1927.

Dumas. *La circolation sanguine péripheric et ses troubles.* Doin, 1926.

A. C. Guillaume. Société méd. des Hôpit., 6 maggio 1927.

M. Labbé-Jean Heitz. *De la valeur des indic. fournies par l'oxillometrie pour la diagnostic des artérites stenosantes.* Paris Méd., maggio 1926.

Babinski-Froment-Heitz. *Des troubles vaso-moteurs, etc.* Annales de médic., sett.-ott. 1916, pag. 467.

E. Doumer-Pstoir. *À propos de l'artérites diabetiques.* Paris méd., marzo 1926.

Ch. Dickson. *Contrib. allo studio delle trombo-angioiti oblit.* Brith. med. Journ., febbraio 1925.

Gallavardin-Paupert-Ravault. *Sopra un caso di trombo-angioite oblit.* Lyon méd., 28 giugno 1925.

Leriche. *Contributo alla terapia della trombo-angioite obl.* Société de Chir. de Lyon, dic. 1925.

Philips e Tunick. *Della terapia della trombo angioite obliterante.* Journ. of Am. med. Ass., 16 maggio 1925.

Marcel Labbé e Denoyelle. *T. A. O. degli arti sup. e inferiori.* Société da méd. des Hôpit., Paris, 27 marzo 1925.

J. Chalier. *Stenosi mitralica e mal. di* Reynaud. Presse méd., 12 sett. 1918.

Oppel. *Wratchebnoie Delo,* 1922; in Paris méd., 1924.

Goddman e Gottesmann. New York med. Journ., giugno 1923.

Nobecourt. Progrès méd., 15 marzo 1924.

Miller e Meleney. *T. A. O.* Journ. of Surgery, maggio 1925; in Poclicl. Sez. prat., 1926.

Leriche. Com. à la Soc. de Chir. de Lyon, oct. 1924.

Paupert e Ravault. *Forme cliniche dell'obliteraz. art. degli arti. Thèse de Paris.* Presse Méd., 4 luglio 1925; rip. in Policlinico, Sez. pratica, n. 11, 1926.

Cesa Bianchi. *La sifilide dell'apparato cardiovascolare.* XXII Congr. della Soc. it. di med. int., Roma, 1913; Milano 1915.

Darier. *Artér. syphil.* Paris, 1904.

Étienne. *Della sifilide vascolare.* Relaz. al XIV Congr. fr. di Chir., 1920.

Filadoro. *Arterite sifilitica.* Tip. Poliglotta, Roma, 1915.

Marchiafava. *Angioite obliterante.* Atti dell'Acc. dei Lincei, 1876.

Pulvirenti. *Le arteriti sifilitiche del cervello.* Tesi di lib. docenza, Roma, 1922.

Roger e Gauzes. *Arter. sif.* Traité de Méd. e Ther., par Brouardel e Gilbert, v. XXIV.

Boschardt. *Le gangrene degli arti inf.* Trattato di Chir. di Bergmann e Bruns, vol. IV.

M. Letulle, J. Marchak, G. Royer. *La Maladie de* Burges. La Presse médical, 15 febbraio 1928.

A. Bonadies. *La malattia di Buerger.* Gazzetta degli ospedali, aprile 1928.

R. Leriche-Robineau. *Indications et resultats de la sympathectomie périartérielle dans la chirurgie des membres.* XXXVI Congrès fr. de Chir., Paris, ottobre 1927.

Roma, 1928 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier **V. Ascoli, dir. e resp.**

Anno XXXV Roma, 1° Ottobre 1928 Vol. XXXV-M (fasc. 10)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. Vittorio Ascoli

Sul meccanismo della reazione di Wassermann.
Filtrazioni ed osservazioni ultramicroscopiche.

Prof. Dott. Enrico Trenti, aiuto e docente.

Nonostante che numerosissimi siano stati gli studi compiuti per indagare e chiarire il meccanismo della reazione di Wassermann, ancora insoluto rimane il problema se detta reazione sia di carattere strettamente immunitario nel senso della reazione di deviazione di Bordet e Gengou, o se la inattivazione del complemento in essa verificantesi, sia invece dipendente da una alterazione fisico-chimica del mezzo legata a condizioni di abnorme labilità del siero luetico.

Senza ricordare tutta la serie di lavori compiuti, che si trovano interamente riassunti anche in alcune recenti riviste sintetiche, mi basta accennare come alla teoria immunitaria già sostenuta da Wassermann, siano di appoggio le ricerche di Wassermann stesso del 1921 sull'aggregato e sulla sostanza Wassermann; aggregato che egli dimostrò formarsi nella miscela antigene + siero luetico sotto forma di precipitato costituito da una parte specifica del siero o sostanza Wassermann, legatasi all'antigene. Da detto precipitato l'A. potè separare poi nuovamente e la parte proveniente dal siero e quella proveniente dall'antigene. Inoltre detto fenomeno non si verificava con i sieri di individui non luetici. L'esperienza di Wassermann è stata poi ripetuta da Praussnitz e da Stern, ma i metodi di studio seguìti da questi Autori non

sono esenti da critiche poichè nelle varie esperienze sono state impiegate per l'isolamento dell'aggregato, filtrazioni attraverso candele o per carta impregnata di polvere di candela. È evidente che con tali mezzi si deve tenere conto anche dei fenomeni di adsorbimento determinati dal materiale poroso, fenomeni che certamente non sono privi di importanza.

I lavori recenti di Sachs, Klopstock e Weil tendono ad appoggiare la teoria immunitaria della reazione nel senso di un legame fra antigeni ed anticorpi in quanto che comparirebbe una tipica reazione di Wassermann nel siero di conigli inoculati con estratti di organi omologhi addizionati con siero di maiale. Ciò ha fatto pensare ai suddetti Autori che nella infezione spirochetica umana avvenga una liberazione di lipoidi dagli organi infettati. Detti lipoidi legati alle proteine spirochetiche funzionerebbero da antigeni, e nell'organismo si formerebbero anticorpi contro tali lipoidi. Questi anticorpi sarebbero quelli che reagirebbero in vitro con miscele di lipoidi più o meno simili a quelli che nell'individuo hanno determinato la produzione di quegli anticorpi. In questa circostanza nella reazione di Wassermann, l'inattivazione del complemento sarebbe dovuta ad un legame verificatosi nel senso immunitario fra antigene ed anticorpo.

Recentissime ricerche hanno compiuto Króo e Schulze studiando, mediante la reazione di deviazione del complemento, le modificazioni indotte nel siero d'individui non luetici da iniezioni di estratti di spirocheta pallida. Questi Autori avrebbero riscontrato che il siero degli individui così trattati, sarebbe capace di dare deviazione del complemento se messo a contatto con l'estratto di spirocheta, ma non con i comuni e vari estratti d'organo in uso per la reazione di Wassermann. E ciò anche quando, nell'eseguire le iniezioni di estratto di spirochete, si aggiunga ad esso a parti uguali un estratto di organo. D'altra parte soltanto una metà circa dei sieri di luetici a reazione di Wassermann positiva reagirebbe positivamente impiegando come antigene l'estratto di spirocheta pallida. La prova della saturazione eseguita sui sieri d'individui iniettati, oltre che con estratti di spirocheta pallida, anche con estratti di spirocheta recurrens, o con estratti di tripanosomi avrebbe dimostrato la specificità degli anticorpi per la spirocheta pallida, così artificialmente provocati. Dalle loro ricerche i suddetti Autori pensano che le condizioni che determinano la inattivazione del complemento nella comune reazione di Wassermann siano diverse da quelle che si verificano quando il siero sia posto a contatto con estratti di spirocheta pallida. Secondo Króo e Schulze l'infezione luetica determinerebbe la comparsa di anticorpi strettamente specifici che sono da tenere distinti da quelle sostanze che reagiscono positivamente con gli estratti in uso nella reazione di Wassermann.

Tutti questi studi sono stati compiuti sulla guida del concetto che nella reazione di deviazione del complemento per la diagnosi della sifilide entri un fattore immunitario, legato o a modificazioni di un ricambio di lipoidi specificamente alterato dalla spirocheta o ad anticorpi veri e propri dovuti direttamente alla spirocheta stessa. Quelle ricerche che riuscissero a sceverare nei

sieri di luetici gli eventuali anticorpi, strettamente specifici, capaci di legarsi ad un antigene spirochetico, da quelle altre sostanze cui si attribuisce oggi il potere di reazione di fronte a determinati lipoidi, e sulle quali pare poggiare finora il meccanismo della reazione di Wassermann, potrebbero forse chiarirci completamente la reazione stessa e darci conto dei risultati aspecifici che più o meno si verificano invariabilmente con tutti gli estratti in uso.

Di fronte agli studi compiuti per dimostrare il carattere immunitario della reazione di Wassermann stanno, come è noto, tutte le ricerche indirizzate ad indagare le eventuali modificazioni fisico-chimiche del siero luetico, e la proprietà di questi sieri di flocculare in presenza di un estratto di organo; ricerche alle quali sono legati i nomi di Epstein, Paul, Lorenz, Kopaczewsky, ecc.

Ed è facile pensare che dalla constatazione di una flocculazione nella miscela siero di luetico ed antigene, é dalla osservazione che l'inattivazione del complemento può facilmente avvenire per opera di modificazioni fisiche del mezzo, doveva sorgere l'ipotesi che la inattivazione del complemento nella reazione di Wassermann, dovesse essere determinata dalla flocculazione stessa della miscela siero più antigene. A queste vedute si riallacciano tutte le reazioni di flocculazione rese più manifeste dalla particolare tecnica impiegata (Sachs-Georgi, Meinicke, Kahn), e le osservazioni ultramicroscopiche di Jacobsthal. Però è certo che l'inattivazione del complemento può avvenire anche quando nella miscela siero + antigene non è rilevabile traccia di flocculazione sia macroscopicamente che all'ultramicroscopio. Si è allora ricorsi alla teoria della flocculazione in « statu nascendi » capace come la flocculazione già avvenuta e chiaramente dimostrabile di dare ugualmente la inattivazione del complemento e quindi di inibire l'emolisi.

Ma se da una parte le ricerche compiute a sostegno della teoria immunitaria della reazione di Wassermann non hanno ancora portato una dimostrazione convincente e senz'altro accettabile della teoria stessa, d'altra parte la teoria fisico-chimica, quando deve ricorrere alle ipotesi di una flocculazione in « statu nascendi », perde gran parte del suo valore, giacchè alle ipotesi di una tale flocculazione si può logicamente contrapporre quella della presenza di un legame vero e proprio nel senso chimico-biologico, fra sostanze a valore di antigene e sostanze a valore di anticorpo.

Come si vede la questione è ancora insoluta e attende nuove ricerche e nuovi studi; ricerche e studi che ci appaiono quanto mai difficili e forse ingannevoli se, come ha recentemente dimostrato Klopstok è possibile provocare una reazione di Wassermann positiva in conigli iniettati con latte, o con soluzioni di amminoacidi o di polipeptidi.

***

In una serie di precedenti ricerche, cercai di studiare, mediante l'applicazione della filtrazione attraverso membrane di collodio, a quale parte del siero luetico fosse legata la proprietà di dare l'inattivazione del complemento in

presenza di antigene, nella reazione di Wassermann. Da dette ricerche risultò che il potere dei sieri luetici di dare l'inattivazione del complemento era strettamente legato a quella parte del siero che non attraversava la membrana di collodio. Per la sua composizione detta membrana non permetteva il passaggio delle globuline, onde dalle citate esperienze risultava confermata l'opinione, condivisa dai più, che il potere di dare positiva la reazione di Wassermann fosse legata alla frazione globulinica dei sieri stessi.

Inoltre il fatto che la filtrazione non modificava in alcun modo il risultato della reazione, e che questa era ugualmente positiva se il residuo della filtrazione veniva portato al volume primitivo con aggiunta di acqua distillata, anzichè di soluzione fisiologica, faceva ritenere poco probabile l'ipotesi che fondamento della reazione di Wassermann fosse un fenomeno puramente colloidale. Infatti tale ipotesi male si accordava con i risultati ottenuti, poichè non lievi erano le modificazioni fisiche che per effetto della filtrazione si determinavano nei sieri. Queste modificazioni sono state molto dettagliatamente studiate e riferite dal Villa, che compiendo ricerche identiche alle mie ne ha confermato pienamente i risultati. Ed il Rondoni stesso recentemente ha creduto possa essere scossa, in base alle osservazioni mie e del Villa, l'ipotesi della natura colloidale della reazione di Wassermann.

Nelle presenti ricerche ho cercato di completare lo studio della reazione di Wassermann impiegando ancora la filtrazione attraverso membrana di collodio e sottopenendo ad una sistematica osservazione al microscopio in campo oscuro, il residuo ottenuto con la filtrazione.

Per la filtrazione mi sono servito, come nelle ricerche precedenti, alle quali rimando per la tecnica, di sacchetti di collodio, da me preparati al 5 %, per le osservazioni ultramicroscopiche ho usato l'apparecchio di Leitz con sistema di illuminazione a lampada ad arco. Le microfotografie rispettive sono state fatte con la camera « Micca » di Leitz.

Le mie ricerche si possono dividere in 3 gruppi:

I) Filtrazione degli antigeni;

II) Filtrazione della mescolanza del siero con l'antigene:

III) Osservazioni ultramicroscopiche.

I) — Filtrazione degli antigeni.

Ho preso in esame gli antigeni più comunemente usati nella reazione di Wassermann e cioè un antigene acquoso di fegato di feto eredoluetico e due antigeni alcoolici. Di questi ultimi mi sono servito dell'antigene di Bordet preparato facendo evaporare completamente l'estratto alcoolico e riprendendo poi il residuo con acqua distillata e con soluzione fisiologica, e dell'antigene di Sachs-Georgi.

Di ciascun antigene, determinato il titolo, preparavo una determinata quantità di diluizione con soluzione fisiologica. Una parte di questa mi serviva per compiere alcune reazioni di Wassermann con sieri sicuramente positivi e negativi; l'altra parte veniva sottoposta a filtrazione attraverso sacchetti di collodio.

Ultimata la filtrazione che eseguivo sempre con l'aiuto dell'aspirazione, adoperavo di ogni antigene tanto il filtrato quanto il residuo della filtrazione ripreso con soluzione fisiologica sino al volume primitivo, e con ciascuno di questi liquidi così ottenuti eseguivo reazioni di Wassermann con gli stessi sieri impiegati in reazioni di Wassermann secondo la tecnica originale.

I risultati che ho ottenuti in varie serie di ricerche e sempre esattamente concordanti fra loro, sono i seguenti:

a) *Antigene acquoso di fegato di feto eredoluetico.* Dopo la filtrazione attraverso sacchetto di collodio al 5%, mentre il filtrato non presenta più alcun potere antigene, il residuo ripreso con soluzione fisiologica al volume primitivo, conserva intatta la sua proprietà di dare reazioni di deviazione del complemento positive con i sieri di luetici; negative con gli altri.

b) *Antigene di Bordet.* Si comporta esattamente come l'antigene acquoso.

c) *Antigene di Sachs-Georgi.* Dopo la filtrazione tanto il filtrato quanto il residuo ripreso con soluzione fisiologica sino al volume primitivo non dimostrano più alcun potere antigene.

Le reazioni allestite con essi impiegando sieri di luetici a reazione di Wassermann positive complete risultano assolutamente negative. Sembra quindi che la filtrazione attraverso membrana di collodio abbia profondamente modificato l'antigene di Sachs-Georgi, sì che a differenza di quanto avviene con gli altri antigeni (acquoso e di Bordet) anche il residuo della filtrazione è incapace di dare reazioni positive a contatto con sieri di luetici.

E poichè ciò si verifica anche con il filtrato, appare logico pensare che la parte attiva dell'antigene sia rimasta trattenuta forse nella parete stessa del sacchetto di collodio.

II) — Filtrazione della mescolanza del siero con l'antigene.

Queste ricerche sono state eseguite mettendo a contatto i sieri positivi, o i sieri negativi con i vari antigeni (acquoso; di Bordet, di Sachs-Georgi) nelle stesse proporzioni secondo le quali si compie la reazione di Wassermann, cioè per ogni 0,10 cmc. di siero; aggiungevo cmc. 0,50 della diluizione dell'antigene, e cmc. 0,40 di soluzione fisiologica. Tale mescolanza era posta a filtrare attraverso la membrana di collodio sia immediatamente, sia dopo che il siero e l'antigene erano stati a contatto per vario tempo, e tanto alla temperatura ambiente che in termostato.

I risultati ottenuti sono i seguenti:

a) *sieri di luetici a reazione di Wassermann positiva completa.* Filtrando in sacchetto di collodio le mescolanze del siero con l'antigene, sia immediatamente, sia dopo una permanenza varia (da 30 minuti a 6 ore) in termostato, i risultati sono stati sempre esattamente concordanti. Infatti ultimata la filtrazione, si è ripreso il residuo contenuto nel sacchetto di collodio, con soluzione fisiologica sino ad avere il volume primitivo. Nel liquido così ottenuto è stata sempre notata la presenza di un netto *precipitato* bene visibile anche senza aiuto della lente. Ciò era constatabile con tutti e tre gli antigeni impiegati nelle esperienze. Il fatto certamente interessante è dato dalla constatazione

che detta flocculazione si è manifestata anche quando la filtrazione è stata eseguita immediatamente dopo avere mescolato il siero all'antigene; mentre contemporaneamente nella stessa mescolanza, non filtrata, non era apprezzabile alcuna traccia di flocculazione.

b) *sieri di non luetici a reazione di Wassermann negativa*. Ripetendo con identiche modalità le esperienze compiute con i sieri di luetici, si è notata la assoluta assenza di flocculazione sul residuo della filtrazione, ripreso con soluzione fisiologica.

***

Questi risultati suggerivano naturalmente vari quesiti. Nel caso di sieri di luetici, era la flocculazione dovuta ad un legame particolare verificatosi fra il siero e l'antigene, nel senso della formazione di quell'aggregato che Wassermann aveva in altro modo isolato? Nel caso di sieri di non luetici, era nel liquido ottenuto riprendendo con soluzione fisiologica il residuo della filtrazione, ancora dimostrabile l'antigene? Per cercare di rispondere a questi quesiti ho dapprima eseguito una serie di reazioni di deviazione del complemento sia con il liquido ottenuto dal residuo della filtrazione della mescolanza siero luetico ed antigene, sia con il precipitato separato con centrifugazione prolungata e ripreso nuovamente con soluzione fisiologica, sia col liquido liberato dal precipitato. S'intende che nella esecuzione delle reazioni di deviazione del complemento il liquido *in toto*, il precipitato, o il liquido separato con la centrifugazione stavano al posto del siero, antigene e soluzione fisiologica delle comuni reazioni; quindi ad essi aggiungevo soltanto complemento, e dopo un'ora di termostato, emazie ed emolisina.

Usando per dette reazioni, il liquido *in toto*, o la sospensione in soluzione fisiologica del precipitato separato con la centrifugazione ho ottenuto deviazioni del complemento complete.

Con il liquido separato mediante la centrifugazione dal precipitato formatosi, ho sempre ottenuto emolisi completa, anche se ad esso aggiungevo o siero luetico o antigene. Ciò permette di affermare che il precipitato formatosi in seguito alla filtrazione della mescolanza siero luetico ed antigene è capace di inattivare il complemento, così come si verifica nella reazione di Wassermann eseguita secondo la tecnica originale ponendo a contatto il siero luetico con l'antigene. Inoltre il liquido liberato mediante la centrifugazione del precipitato formatosi, non dimostra alcun potere deviante del complemento e non contiene nè traccie del siero luetico, nè traccie dell'antigene.

Per rispondere al secondo quesito, ho praticato reazioni di deviazione del complemento sia con il liquido *in toto* risultante dal residuo della filtarzione di un siero di non luetico mescolato all'antigene, e ripreso con soluzione fisiologica, sia col liquido stesso aggiunto di un siero luetico, controllando parimenti che la somma dei due stessi sieri (non luetico, e luetico) non fosse capace di inattivare da sola, senza antigene il complemento. Ho in tale modo potuto rilevare che con il liquido *in toto* corrispondente al residuo della filtrazione di un siero non luetico e dell'antigene, ripreso con soluzione fisiologica, si

ottiene emolisi completa e che aggiungendo allo stesso liquido un siero luetico a W. R. positiva, si ottiene invece inibizione completa dell'emolisi.

Ciò significa che con la filtrazione non si è determinata alcuna modificazione nella mescolanza del siero non luetico con l'antigene e che, mediante l'aggiunta di un siero luetico era ancora dimostrabile la presenza dell'antigene senza modificazione alcuna della sua attività.

Questi fatti si sono dimostrati ugualmente evidenti impiegando i vari antigeni. Tenendo presente poi che nella filtrazione dei soli antigeni, nel caso dell'antigene di Sachs-Georgi si riscontrava un annullamento di ogni suo potere antigene, e osservando che nelle suddette esperienze era facilmente dimostrabile la presenza dell'antigene nel residuo della filtrazione o legato intimamente al siero nel caso di sieri luetici, o libero nel liquido, nel caso di sieri non luetici, si deve pensare che l'aggiunta all'antigene di Sachs-Georgi di un siero qualunque, sia esso luetico o no, eviti quella azione annullatrice nell'antigene, che si era verificata sottoponendo alla filtrazione l'antigene solo.

Dalle suddette esperienze si può dedurre che nella mescolanza di un siero di individuo luetico con un estratto di organo o acquoso o alcoolico, avvenga un legame fra alcune determinate sostanze proprie del siero (reagine? anticorpi?) ed altre particolari sostanze contenute nell'estratto. Detto legame porta alla formazione di un flocculato che è reso facilmente e rapidamente visibile macroscopicamente con la filtrazione della mescolanza attraverso membrana di collodio.

Avvenuta questa flocculazione, nel liquido, dopo allontanato il flocculato, non è dimostrabile la presenza di siero o di antigene, come se tanto l'uno che l'altro fossero scomparsi per andare a costituire il flocculato.

Ciò per altro si verifica usando tanto il siero, quanto l'antigene nelle stesse quantità abitualmente impiegate nella esecuzione della reazione di Wassermann originale.

Quando uguali esperienze si compiano con un siero d'individuo non luetico a reazione di Wassermann negativa, è nettamente dimostrabile nel liquido la presenza dell'antigene capace ancora di dare reazioni di deviazione del complemento positive se messo a contatto con un siero di luetico.

Dai risultati sopra riferiti e specialmente dalla constatazione che nell'esperienza compiuta con un siero di luetico, non era più dimostrabile nel liquido liberato dal flocculato formatosi, alcuna traccia di antigene nè di siero, emergeva naturalmente la necessità di ripetere le stesse prove o con un eccesso di siero luetico o con un eccesso di antigene, per ricercare poi successivamente o l'uno o l'altro nel liquido residuo dopo avvenuta la flocculazione e allontanando il flocculato con una centrifugazione prolungata.

Le esperienze sono state condotte tenendo conto esatto delle quantità di siero luetico (due o più dosi di cc. 0.10 l'una) o di antigene (due o più dosi di cc. 0,50 l'una) impiegate, e sottoponendo la mescolanza alla filtrazione come per le ricerche precedenti. Nel residuo della filtrazione di siero con soluzione fisiologica si è sempre verificata la formazione di un flocculato bene evidente. Con centrifugazione prolungata ho allontanato completamente il flocculato e

nel liquido sovrastante ho ricercato, mediante la prova della deviazione del complemento, o il siero o l'antigene a seconda se avevo eseguito la filtrazione con una mescolanza contenente un eccesso di siero o con eccesso di antigene. Come è facile intendere, là dove supponevo esistesse ancora siero ho aggiunto antigene, e là dove credevo fosse rimasto antigene aggiungevo un siero di luetico. Ed effettivamente ho potuto constatare con una nettezza particolare che quando ero partito impiegando un eccesso (due o tre dosi) di siero, si otteneva ancora deviazione completa del complemento con la sola aggiunta di antigene, mentre quando ero partito usando un eccesso (due o più dosi) di antigene, si otteneva ancora deviazione completa del complemento con la sola aggiunta di siero di luetico. Contemporaneamente nei rispettivi controlli si è sempre avuta emolisi completa. Da ciò si può dedurre che il legame tra un siero luetico e l'antigene avviene secondo determinate proporzioni, dando luogo alla formazione di un flocculato ben dimostrabile mediante la filtrazione, senza che sia necessario un particolare tempo di contatto fra il siero e l'antigene, o l'azione adiuvante di una determinata temperatura. La filtrazione e la formazione del flocculato non determinano alcuna modificazione nel siero o nell'antigene che si trovino in eccesso nella mescolanza.

L'eccesso dell'uno e dell'altro rimasti liberi dopo avvenuta la flocculazione, sono nettamente separabili dal flocculato stesso e possono essere dimostrati con ulteriori reazioni di deviazione del complemento.

***

Mi sembrava poi di particolare interesse estendere queste ricerche di filtrazione a quei sieri di non luetici che davano una reazione di Wassermann positiva completa, ed a quei sieri che nella prova di deviazione del complemento si dimostravano come autodevianti. Queste ricerche sono state compiute in un numero limitato di casi, ma per le concordanze riscontrate e per la nettezza dei risultati credo di poterne dare conto senz'altro.

1) Sieri di non luetici (malarici in atto) con reazione di Wassermann positiva completa. Eseguita la filtrazione della mescolanza del siero con l'antigene o acquoso o alcoolico (Bordet o Sachs-Georgi), nel residuo ripreso con soluzione fisiologica, non si è riscontrata traccia di flocculazione.

2) Sieri autodevianti di non luetici (cirrosi epatica). Assenza di flocculazione nel residuo della filtrazione della mescolanza siero e antigene; ripreso con soluzione fisiologica.

3) Sieri autodevianti di luetici. Eseguita la filtrazione della mescolanza del siero con l'antigene, nel residuo ripreso con soluzione fisiologica, era evidente una netta flocculazione.

Questi risultati particolarmente interessanti dimostrerebbero che la flocculazione che si determina per effetto della filtrazione nella mescolanza del siero con un antigene o acquoso o alcoolico, avrebbe un alto valore di specificità, superiore alla reazione di Wassermann, mancando in quei sieri di non

luetici che possono dare una reazione di Wassermann positiva in presenza degli stessi antigeni. Inoltre mediante questo mezzo di indagine sarebbe possibile riconoscere se un siero autodeviante nella reazione di Wassermann appartiene ad un individuo luetico o ad uno non luetico. E ciò senza sottoporre il siero in esame a procedimenti chimici più o meno complicati che possono alterarne la composizione.

III) — Osservazioni ultramicroscopiche.

Seguendo l'esempio di Jacobsthal ho impiegato l'osservazione in campo oscuro per indagare se in quei liquidi nei quali non si rilevava alcuna flocculazione macroscopica, non fosse invece presente una finissima flocculazione rilevabile soltanto all'ultramicroscopio, e per seguire inoltre le modificazioni che si determinavano nelle mescolanze del siero e antigene in seguito alla filtrazione, studiando l'aspetto ultramicroscopico di dette mescolanze prima e dopo la filtrazione. Di tutte le varie osservazioni fatte ho eseguito microfotografie alle quali mi richiamo nella esposizione riassuntiva delle osservazioni stesse.

1) Come già Jacobsthal aveva dimostrato, il siero si presenta all'osservazione in campo oscuro come costituito da corpicciuoli di varia grandezza molto luminosi, fra i quali spiccano alcuni di colorito giallo-oro, o quasi bruno (vedi fig. 1). Ogni antigene ha un aspetto ultramicroscopico suo particolare e costante. Così mentre l'antigene acquoso di fegato di feto eredoluetico presenta una miriade di granuli di grandezza varia, con prevalenza di granuli piccolissimi, ma anche con non scarsi corpicciuoli più grossi irregolari (vedi fig. 2) l'antigene di Bordet appare formato da granuli piccoli rotondeggianti quasi tutti della stessa grandezza (vedi fig. 3), e quello di Sachs-Georgi costituito da finissimi granuli tutti uguali (vedi fig. 4).

2) Osservando in campo oscuro le mescolanze del siero luetico e dell'antigene prima della filtrazione, non era rilevabile traccia di flocculazione, e nel campo microscopico era nettamente riconoscibile l'aspetto proprio dell'antigene accanto a quello del siero (ved. fig. 5; fig. 9; fig. 13). Dopo la filtrazione il fatto che maggiormente colpiva era la comparsa di grossi agglomerati in tutto identici a quelli descritti da Jacobsthal nelle reazioni positive; e la constatazione che accanto a questi grossi ammassi non era più rilevabile traccia di quei fini granuli che rappresentavano l'antigene (ved. fig. 6; fig. 10; fig. 14).

3) Ripetendo le stesse osservazioni sulle mescolanze di sieri di non luetici e antigeni, non è stato possibile riscontrare flocculazione tanto prima che dopo la filtrazione e sempre, sia prima che dopo la filtrazione, era rilevabile nel campo microscopico l'aspetto caratteristico dell'antigene (ved. figg. 7 e 8; figg. 11 e 12; figg. 15 e 16).

4) Le osservazioni in campo oscuro hanno confermato i risultati ottenuti sottoponendo alla filtrazione insieme con l'antigene, i sieri di individui non luetici con reazione di Wassermann positiva: cioè la mancanza in detta mescolanza di una flocculazione. Inoltre nel caso dei sieri autodevianti, men-

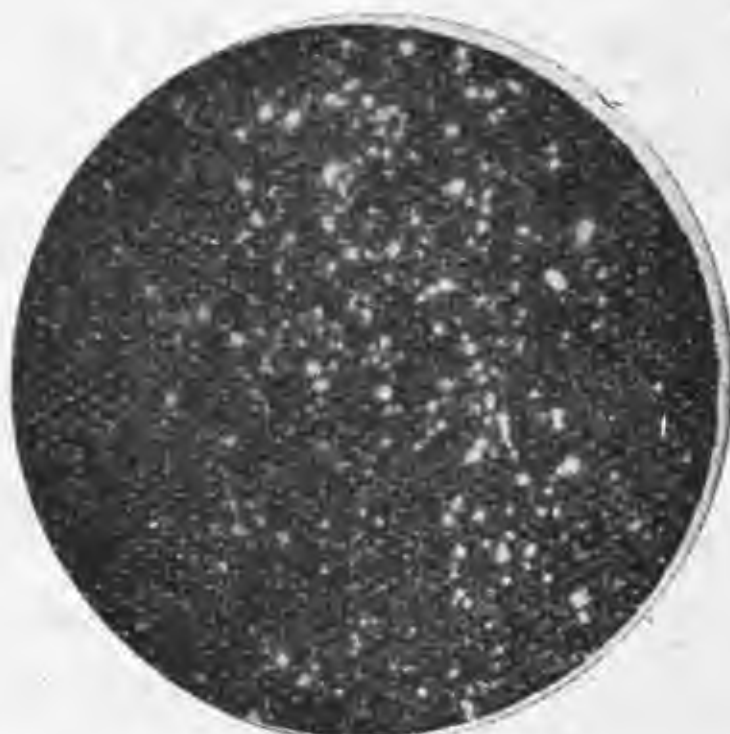
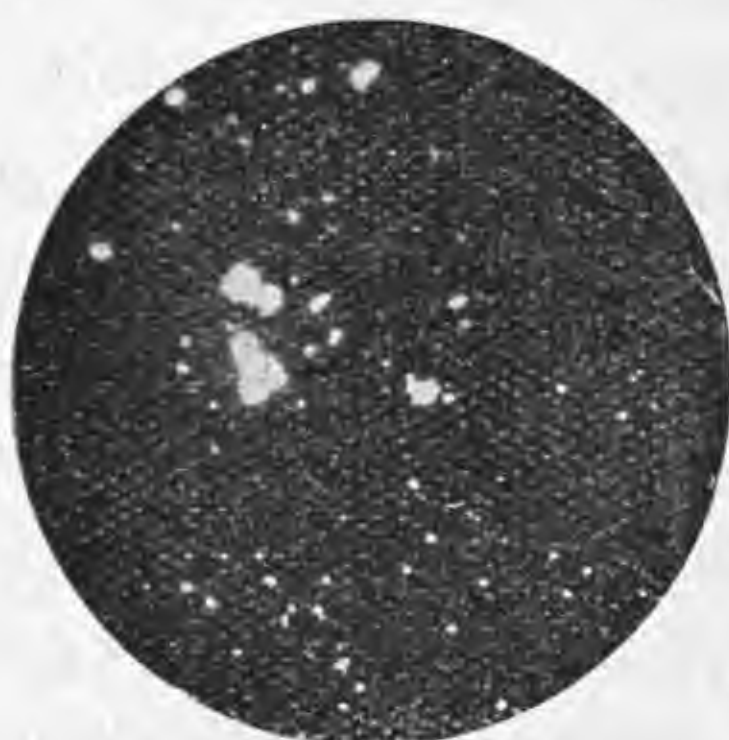
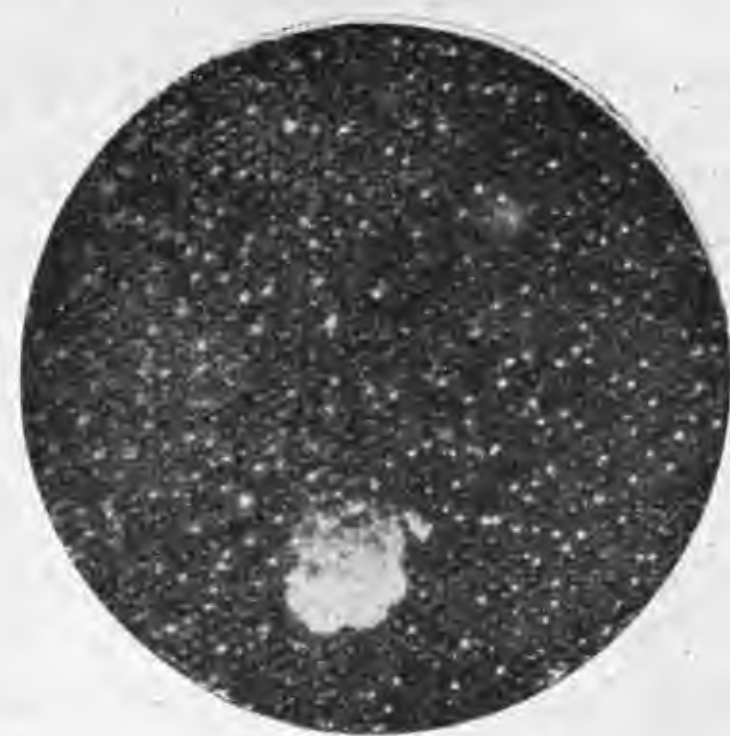



FIG. 9. — Siero di luetico ed antigene di Bordet dopo 6 ore di contatto.

FIG. 10. — Siero di luetico ed antigene di Bordet dopo filtrazione.

FIG. 11. — Siero negativo ed antigene di Bordet dopo 6 ore di contatto.

FIG. 12. — Siero negativo ed antigene di Bordet dopo filtrazione.

FIG. 13. — Siero di luetico ed antigene di Sachs-Georgi dopo 6 ore di contatto.

FIG. 14. — Siero di luetico ed antigene di Sachs-Georgi dopo filtrazione.

FIG. 15. — Siero negativo ed antigene di Sachs-Georgi dopo 6 ore di contatto.

FIG. 16. — Siero negativo ed antigene di Sachs-Georgi dopo filtrazione.

tre in quelli che non dimostravano dopo la filtrazione traccia di flocculazione macroscopica, anche all'ultramicroscopio non era constatabile la presenza di flocculati, in quelli che appartenevano ad individui luetici e che davano alla prova della filtrazione la formazione di un flocculato, l'aspetto ultramicroscopico del liquido dopo la filtrazione era in tutto identificabile con il quadro delle reazioni riscontrate con i sieri di luetici.

***

L'osservazione in campo oscuro ha permesso di avere un documento chiaro di quanto già era visibile macroscopicamente nei liquidi ottenuti dopo le filtrazioni, ma ha anche dimostrato come nelle reazioni ritenute positive si avesse la ripetizione di quanto aveva osservato Jacobsthal, con la differenza che la formazione del flocculato era immediata, senza necessità di un tempo di contatto di varie ore in termostato, e come sulle reazioni considerate negative fosse ancora microscopicamente rilevabile l'antigene. Ciò concordava pienamente con i risultati ottenuti ripetendo una reazione di Wassermann con tali liquidi, aggiungendo ad essi soltanto un siero luetico. Il non avvenuto legame fra siero ed antigene, e la mancanza di modificazioni qualsiasi eventualmente provocabili con la filtrazione era quindi doppiamente dimostrata, e dalla possibilità di utilizzare ancora l'antigene per una reazione di Wassermann e dai risultati delle osservazioni in campo oscuro.

CONCLUSIONI.

La filtrazione attraverso membrana di collodio della mescolanza di un siero luetico con uno degli antigeni acquosi od alcoolici impiegati nella reazione di Wassermann, provoca la comparsa immediata di un precipitato che è capace d'inattivare il complemento di un sistema emolitico, mentre nel liquido privo di ogni traccia di precipitato non si possono mettere in evidenza sostanze riferibili o all'antigene o al siero. Soltanto quando si impieghi nella mescolanza da filtrare o un eccesso di siero o un eccesso di antigene; l'uno e l'altro sono rispettivamente dimostrabili nel liquido separato del precipitato formatosi per effetto della filtrazione. Il precipitato quindi che compare nella mescolanza di un siero luetico con un antigene, in seguito alla filtrazione per membrana di collodio, avviene sotto determinate proporzioni tanto del siero che dell'antigene, proporzioni che in queste ricerche preliminari sembrano essere le stesse usate nella reazione di Wassermann e determinate dalle rispettive titolazioni. Le modificazioni profonde che per effetto della filtrazione si determinano nel siero e nell'antigene dal punto di vista fisico, non provocano variazioni sul risultato di una successiva reazione di Wassermann eseguita

con il residuo della filtrazione. La formazione di un precipitato nelle condizioni suddette manca completamente, e all'esame macroscopico e all'indagine ultramicroscopica, quando si operi con sieri di non luetici a reazione di Wassermann negativa o con sieri di individui pure non luetici ma a reazione di Wassermann positiva (malarici in atto). Inoltre il metodo della filtrazione permette di differenziare i sieri autodevianti non luetici da quelli luetici.

Tutto questo porta a pensare che la inattivazione del complemento nella reazione di Wassermann possa essere dovuta oltre che allo stesso ordine di fenomeni che provoca la formazione di un precipitato tra il siero e l'antigene con la loro filtrazione, anche ad altre cause, che probabilmente sono quelle che entrano in giuoco nelle reazioni aspecifiche di deviazione del complemento.

Con tutta probabilità il precipitato che si forma nella mescolanza di un siero luetico con l'antigene, in seguito alla filtrazione, è avvicinabile, se non identificabile con l'aggregato di Wassermann e come esso per la sua insolubilità in soluzione fisiologica e in acqua distillata, porta piuttosto ad ammettere che nella sua formazione entri in giuoco un legame di ordine chimico o chimico-biologico, anzichè pensare che si tratti di una semplice flocculazione provocata da cause fisiche o fisico-chimiche.

Su questo punto però nulla ci è dato ancora di affermare, ma lo studio dei risultati delle varie ricerche compiute sia sui sieri, che sulle loro mescolanze con l'antigene, si avvicina più al concetto immunitario della reazione di Wassermann che non a quello puramente colloidale.

Le osservazioni ultramicroscopiche confermano i risultati ottenuti con la filtrazione e ripetono quanto già era stato notato da Jacobsthal tanto per quello che si riferisce ai soli antigeni, che per quello che riguarda le reazioni positive o negative.

Però mentre col metodo di Jacobsthal la formazione di un flocculato nella mescolanza dell'antigene con un siero di luetico avviene soltanto dopo varie ore (da sette in su) di permanenza in termostato; con la filtrazione la presenza di un precipitato è dimostrabile immediatamente, appena ultimata la filtrazione stessa.

BIBLIOGRAFIA.

BRUCK. *Handbuch d. Serodiagnose d. Syphilis.* Springer, Berlino, 1924.

FONTANA. Archiv. Patol. Clin. Med., 1924.

FORSSMANN. Biochem. Zeitschr. Vol. 121-124, 1921; Vol. 177, 1926.

JACOBSTHAL E. Zeitschr. f. Immunität und Experimentelle Therapie. Bd. VIII, 1911, pag. 107.

KRÒO e SCHULZE. Klin. Wochenschr., 1928, n. 6, pag. 246.

RONDONI P. *Elementi di Biochimica.* Unione Tip. Ed. Torino, 1925.

ID. Rassegna Clinico-Scientifica, 1927, n. 10, pag. 437.

SACHS, KLOPSTOCK, WEIL. Deutsch Mediz. Wochenschr., 1925, n. 15, p. 589; 1925, n. 25, p. 1017.

TRENTI E. Policlinico, Sez. Med., 1925; Boll. R. Acc. Med. di Roma, 1926; ibidem, 1926; ibidem, 1928.

VILLA e LUCCHINI. Folia clin. chim. e microscop., 1926, fasc. I.

ID. ID. Bull. Istit. Sieroterap. Milanese, 1927, fasc. III.

VILLA. Arch. Pat. e clin. Med., 1925, vol. IV, fasc. IV.

WASSERMANN. Berl. Klin. Woch., 1921, pagg. 193 e 331.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. V. ASCOLI.

Ricerche sulla emolisina della emoglobinuria da chinino nei malarici.

Dott. RENATO GOSIO, assistente.

Oggi possediamo delle prove di laboratorio le quali vengono a sussidiare lo studio clinico della emoglobinuria, cosicchè in questi ultimi anni, questo capitolo così complesso che ha per sintoma principale la eliminazione con le urine di metaemoglobina libera dallo stroma globulare, si è arricchito di nozioni che riescono a chiarificarne, in una parte dei casi, il meccanismo patogenetico se non ancora a penetrarne l'intima essenza.

Così i fatti esposti da Ehrlic e le osservazioni di Donath e Landsteiner hanno permesso di concludere come delle emolisine, esistenti normalmente nel siero di sangue di alcuni individui (80 % dei casi si tratta di sifilitici), possano rilevarsi solo quando un agente fisico particolare, rappresentato da un brusco raffreddamento, le metta in grado di esercitare la loro attività emolitica sul gl. rosso. Questo meccanismo di azione che noi osserviamo quando un sifilitico emoglobinurico, si sottopone ad una brusca perfrigerazione generale, quale un bagno freddo o anche locale, quale un pediluvio o la semplice applicazione di una borsa di ghiaccio ecc., c'è dato di riprodurre in vitro con un facile esperimento che è ormai entrato a far parte dei sussidi che il laboratorio porge alla clinica.

Gli autori interpretano in modo diverso il fenomeno emolisi dopo il raffreddamento e le tendenze si possono dividere nettamente in due campi:

1) Presenza di una isoemolisina specifica che (Grafe-Müller 1908) si attiva sotto l'influenza del freddo; fissa il complemento al globulo rosso e vi produce emolisi.

2) Distruzione per parte del freddo, in causa di una specifica sensibilità, dell'elemento antiemolitico (antiemolisine) che controbilancia normalmente le emolisine naturali del siero (Widal-Abrami-Griessaund ecc.). Comunque il tema è molto difficile, nè le ragioni addotte fino ad oggi sembrano sufficienti a farci considerare come risolta la questione.

Di fronte a queste conclusioni che datano ormai da oltre un ventennio, stanno le ricerche condotte nella Clinica Medica di Roma sulla patogenesi della emoglobinuria da chinino in soggetti malarici, le quali, con lo studio delle condizioni in cui si verifica l'accesso emoglobinurico nei malarici chi-

ninizzati, portano con delle prove di laboratorio a delle conclusioni non meno brillanti di quelle che si sono verificate per la emoglobinuria da freddo.

È stato infatti dimostrato come accessionalmente in alcuni sieri malarici, si producano speciali sostanze emolitiche le quali si attivano, o meglio si rivelano soltanto quando vengano poste in un ambiente rappresentato da globuli rossi malarici impregnati di chinino, in proporzioni che non variano da quelle che si verificano nel sangue di un malarico chininizzato. Così, parallelamente al riscontro di laboratorio cui accennammo per la prova di Donath-Landesteiner, abbiamo oggi un sussidio alla patogenesi ed alla diagnosi della emoglobinuria da chinino + malaria, con la riproduzione in vitro delle condizioni che si verificano nel sangue all'atto dell'accesso emoglobinurico. Le modalità secondo le quali le emolisine emoglobinuriche si rivelano in questi malarici chininizzati, cioè agiscono sul globulo rosso impregnato di chinino, risultano evidenti dallo studio della reazione sull'emoglobinuria (1).

In conclusione le due forme di emoglobinuria ora accennate, hanno qualche aspetto che le ravvicina; in ambedue i casi vi è a base un fattore morboso: sifilide 80 % dei casi nell'uno, sempre la malaria nell'altro; ed un fattore per dir così occasionale, fisico nel primo caso, chimico nel secondo che le rivela. Accanto a queste due forme essenziali di emoglobinuria ne esistono delle altre, che riescono ancora più difficili ad interpretarsi, forse perchè in esse non si è potuta mettere in evidenza una somma di condizioni che spieghi lo « scoppio dell'accesso ».

Intendo alludere a quelle forme emoglobinuriche ben distinte, le quali si verificano ex se in soggetti malarici, sia nel periodo infettivo acuto che cronico (Rondoni-Tomasselli: casi citati nel libro di Marchiafava e Bignami) senza che intervenga il fattore chinino, ma che anzi da esso possono ritrarre il più palese vantaggio, ed a quelle in cui l'azione tossica del sale è sufficiente stimolo a produrre una forte emolisi in circolo.

Però, prescindendo da queste forme, che non si possono assolutamente negare, ma che non sono facili ad osservare nella pratica dell'Ospedale, ed il cui meccanismo di determinazione potrebbe essere rappresentato o da un semplice fattore individuale rivelato da certi veleni malarici o chininici, oppure dalla unione a questi elementi di una concausa che ancora ci sfugge, il risultato degli ultimi lavori sulla emoglobinuria da malaria + chinino porta alla conclusione della esistenza di un vero e proprio elemento emolitico specifico contenuto nel siero dell'emoglobinurico.

Ho cercato di completare lo studio di questa emolisina osservando separatamente ma parallelamente le proprietà del siero, tali quali si presentano in quelli artificialmente emolitici, ed ho tentato di determinare a quale parte di esso sia legato il *quid* emolitico imputabile di agire sul g. r. malarico impregnato di chinino.

(1) M. Ghiron. Archiv für Schiffs und Tropen Hygiene, 4 febbr. 1927.

Il complesso di queste ricerche mira a giustificare l'appellativo di vere e proprie emolisine a quelle rivelatesi nell'emoglobinuria malarica, ravvicinandole a quelle che si producono in altre ben definite reazioni biologiche e differendosene soltanto per il fatto che abbisognano per rivelarsi di un nuovo fattore, allo stesso modo che il freddo può mettere in evidenza il fenomeno emolitico nei casi di emoglobinuria a frigore.

Un primo passo in questo ravvicinamento che conduce a considerare il complesso emoglobinurico da chinino + malaria alla stregua degli altri fenomeni immunitari, c'è dato già dalle citate ricerche sulla emoglobinuria malarica, le quali hanno dimostrato a carico della emolisina studiata, una sostanza ambocettore rilevabile per mezzo del riscaldamento a 54°, e dosabile nella minima diluizione d'azione necessaria che risulta di 1 su 50. Anche per ciò che riguarda la forma da freddo sappiamo che riscaldando a 56° il siero del malato, esso perde le sue alessine, cosicchè l'azione del freddo non produce emolisi.

Inoltre, tenendo conto della classificazione fatta da A. Dufourt sulle emolisine naturali del sangue patologico, vediamo come in queste due forme di emoglobinuria il fenomeno emolitico si possa presentare sia di fronte ai globuli rossi del soggetto stesso, sia verso i globuli rossi di altri soggetti; il quid emolitico si comporta dunque come etero-emolisina ed autoemolisina allo stesso tempo.

È noto come sia frequente, in un gran numero di malattie infettive (rosalia, scarlattina, polmonite, tifo, ecc.) il poter mettere in evidenza delle eteroemolisine, mentre le autoemolisine furono raramento osservate; e Nolf ammette che esse siano difficilmente rilevabili per il fatto che sarebbero antecedentemente fissate al g. r.

Bisogna però a questo riguardo ricordare che nelle forme da chinino + malaria il siero emoglobinurico rivela in grado completo le sue proprietà eteroemolitiche solo verso g. r. di soggetto malarico ed a preferenza se affetto da terzana maligna!

E qui entra in campo un altro fattore che rappresenta la condizione base sulla quale poggia la reazione emoglobinurica e sulla quale vengono a sommarsi successivamente l'azione del chinino, la fissazione dell'ambocettore ed il complemento. Si tratta forse di una predisposizione del g. r. malarico creata dalla malattia, forse di una intima alterazione nella costituzione dello stroma globulare, a somiglianza di quanto sarebbe stato dimostrato per i g. r. che si distruggono in un attacco di emoglobinuria parossistica da freddo.

Però non ho potuto in alcun modo confermare questa supposizione; nè l'osservazione ultramicroscopica del fenomeno emolitico, nè la colorazione di quegli elementi che hanno resistito all'emolisi mettono in evidenza delle alterazioni specifiche a carico della morfologia globulare.

*
* *

In primo tempo ho constatato che le sostanze emolitiche, a somiglianza di molte emolisine, resistono all'essiccamento, ed ho ottenuto dei risultati nettamente positivi su tre campioni di siero emoglobinurico (A. B. C.) prelevati a brevissima distanza dall'accesso.

Essi hanno dimostrato di conservare le loro proprietà emolitiche, resistendo all'essiccamento rispettivamente per 24-48 e 72 ore, sebbene specie in quest'ultimo caso, la curva caratteristica della reazione si sia presentata con un certo ritardo di intensità. La tecnica usata per l'essiccamento non differisce dalla comune; 1 cmc. di siero viene sgocciolato su carta bibula in superficie appena sufficiente, indi questa viene posta in termostato. Al termine dell'essiccamento il siero va ripreso con volume analogo di soluzione fisiologica sterile o con volume doppio (vedi reazioni 5-6-7).

TABELLE.

Comportamento normale della reazione emoglobinurica.

Siero A. (1).

(*Concentrazione da chinino*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	+	++	++	+++	+++
20'	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++
30'	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++
40'	—	—		+	++	++	+++	+++	+++	+++
60'	—	—	—	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
3h.	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++

Cloridrato di chinino 1% + soluz. fisiol. + g. r. malarici (1) in sospensione al 5% due goccie; 10' in termostato a 38° + siero emoglobinurico fresco due goccie; in termostato a 38° ed osservato ogni 10'.

Siero B. (2).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	+	+	++	+++
20'	—	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++
30'	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++
40'	—	—	—	+	++	++	++	+++	+++	+++
60'	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++
3h.	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++

Cloridrato di chinino 1% + sol. fisiol. + g. r. malarici al 5% due goccie; 10' in termostato a 38° + siero emoglobinurico fresco B due goccie; in termostato a 38° ed osservato ogni 10'.

(1) I gl. rossi adoperati provengono sempre da soggetti affetti da malaria terzana maligna.

Siero C. (3).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++
20'	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++
30'	—	—	—	+	+	++	+++	+++	+++	+++
40'	—	—	—	+	+	++	+++	+++	+++	+++
60'	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++
3h.	—	—	+	++	++	++	+++	+++	+++	+++

Soluzione di chinino 1 % + soluz. fisiol. + g. r. malarici in sospensione al 5 % due goccie; 10' in termostato a 39° + siero emoglobinurico C. due goccie + complemento una goccia in termostato a 39°.

Siero X. (4).

Prova di controllo ai sieri A. B. C. adoperando siero A di soggetto normale.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
20'	—	—	—	-	—	—	—	—	—	+
30'	—		—	—	—	—	—	—	+	+
40'	—	-	—	—	—	—	—	—	+	++
60'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++
3h.	—	—	—	—	—	—	+	+	++	++

Soluz. di chinino 1 % + soluz. fisiol. + gl. r. di soggetto malarico in sospensione al 5 % due goccie; in termostato a 39° 10' + siero A fresco di soggetto normale 2 goccie; in termostato a 39° ed osservato ogni 10'.

Comportamento della reazione dopo l'essiccamento dei sieri.

Siero A. (5).

(*Essiccamento di 24 ore*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	+	++	++	+++
20'	—	—	—	—	—	+	++	++	+++	+++
30'	—	—	—	—	+	+	++	+++	+++	+++
40'	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++
60'	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++
3h.	—	—	+	++	++	++	+++	+++	+++	+++

Soluzione fisiol. + soluz. di chinino 1 % + gl. r. di soggetto malarico in sospensione al 5 % due goccie; 10' in termostato a 39° + siero A. essiccato di 24 h. e ripreso in soluz. fisiol. 2 goccie + complemento una goccia; in termostato a 39° ed osservato ogni 10'.

Siero C. (6).
(*Essiccamento di 48 ore*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	+	+	++	+++
20'	—	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++
30'	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++
40'	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++
60'	—	—	—	++	++	++	+++	+++	+++	+++
3h.	—	—	+	++	++	++	+++	+++	+++	+++

Sol. clorid. di chinino 1 % + sol. fisiol. + gl. r. malarici in sospensione al 5 % due goccie; 10' in termostato a 39° + siero emoglobin. B. essiccato di 48 ore e ripreso in sol. fisiol. goccie 2 + complemento; in termostato a 39°.

Siero C. (7).
(*Essiccamento di 72 ore*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	+	+	++	+++
20'	—	—	—	—	—	+	+	++	++	+++
30'	—	—	—	—	—	+	++	++	+++	+++
40'	—	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++
60'	—	—	—	+	++	++	++	+++	+++	+++
3h.	—	—	—	++	++	++	++	+++	+++	+++

Soluz. di clorid. di chinino 1 % + sol. fisiol. + gl. r. malarici 2 goccie; 10' in termostato a 3° + siero emoglobinurico C. essiccato di 72 ore e ripreso in sol. fisiol. goccie due + complemento; in termostato a 39°.

*
* *

Per stabilire la natura degli elementi del siero di sangue che hanno la proprietà di esercitare un'azione emolitica sui gl. r. posti in determinate condizioni di ambiente (chinino) mi son servito: *A*) della ultrafiltrazione dei sieri *in toto* per mezzo di membrane semipermeabili di collodio; *B*) dell'ultrafiltrazione dei sieri con lo stesso metodo previa precipitazione delle globuline in soluzione satura di solfato di ammonio; *C*) della estrazione dei lipoidi del siero con procedimenti chimici adeguati (acetone, etere puro di petrolio, ecc.).

È noto come la filtrabilità di sieri emolitici attraverso membrane semipermeabili di collodio, preparate secondo la tecnica di Sanarelli-Baranetzki, sia tutt'oggi argomento di discussione: secondo alcuni autori l'ambocettore emolitico passa attraverso le membrane di colloide, secondo altri viene trattenuto.

Questi ultimi, in una serie di esperienze molto esatte e numerose, sono giunti nella conclusione che l'ambocettore emolitico ricavato da un animale immunizzato rispetto ad un determinato genere di emazie, è un quid legato alle sostanze globuliniche le quali resistono ai loro metodi di ultrafiltrazione (1). La differenza dei risultati dipende molto probabilmente da variazioni grossolane nella tecnica delicata della preparazione dei filtri di collodio.

A questo proposito non è mio intento entrare in minuti dettagli di valutazione di metodo, dirò in succinto che il filtro da me usato si prepara con una soluzione al 5 % di collodio sciolto in alcool parti 90, etere parti 10, nella quale si immerge, avvolgendo per tre volte il fondo di una comune provetta, cui resta aderente uno strato uniforme del collodio, il quale viene distaccato da essa rivolgendolo a dito di guanto. Ne risulta un sacchetto impermeabile delle stesse dimensioni della provetta usata, che dopo circa due ore di immersione in acqua distillata è pronto per l'uso; l'acqua sostituendo l'alcool evaporato impedisce al collodio di assumere tale compattezza da divenire del tutto impermeabile.

Al momento dell'uso il sacchetto si adatta con forte legatura ad un tubo di vetro di calibro conveniente, che si fissa per mezzo di un tappo forato in un provettone a tubatura laterale la quale s'innesta in un aspiratore ad acqua od elettrico. La pressione negativa può rággiungere 50-52 cm di Hg. oltre di che la filtrazione riuscirebbe troppo rapida e si rischierebbe di lacerare il filtro. Il siero da filtrare, diluito almeno di un 1/2 con sol. fisiol. s'introduce per mezzo di una pipetta nel sacchetto di collodio che viene a trovarsi libero in una cavità chiusa delimitata nel provettone a tubatura laterale. Appena si inizia il vuoto, la pressione negativa lascia trasudare lentamente a traverso le pareti finemente porose del collodio, la parte filtrabile del siero, mentre la parte non filtrabile si rapprende in una piccola massa densa raccolta nel fondo del sacchetto, che si può anche più volte lavare, continuando la filtrazione dopo aver aggiunto delle quantità di sol. fisiol.

Con questo metodo ho filtrato *in toto* due campioni di siero fortemente emoglobinurico (A-B), la cui azione emolitica si estendeva fino alla 4ª-3ª provetta delle serie (vedi grafiche 1-2), ottenendo un filtrato che usato nelle medesime proporzioni del siero, od anche in dose raddoppiate o quadruplicate, non ha rilevato di per sè alcuna proprietà emolitica, mentre la curva della reazione si comportava esattamente come nel controllo (grafiche 8-10-11). La parte attiva della emolisi era dunque trattenuta nel filtro, ed infatti ciò si è messo chiaramente in evidenza adoperando per la reazione due goccie del siero residuo dopo averlo riportato al volume primitivo con soluz. fisiologica, ed anche aggiungendolo tardivamente nelle provette in cui col solo filtrato non si ebbe a constatare emolisi.

La curva delia reazione, in questi casi studiati, non differisce sostanzialmente dalla normale descritta, ed è soggetta in definitiva alle stesse leggi d'intensità (grafiche 9-10), soltanto l'inizio della reazione positiva si rivela con leggero ritardo (nei primi 10' di osservazione) forse per il fatto che una

(1) E. Trenti. *L'ultrafiltrazione come mezzo di isolamento e di studio delle globuline specifiche per la R. di Wassermann.* Policl., Sez. prat., 1926, fasc. 29. — *La Reaz. di Wassermann sui sieri filtrati per sacchetti di collodio.* Bull. R. Acc. Med. di Roma, 1925.

piccola quantità di sostanza emolitica può essere trattenuta nello spessore del filtro durante la filtrazione.

Nell'allestire le reazioni emoglobinuriche con i sieri così trattati mi occorreva che esse mantenessero una esatta titolazione, allo scopo di non alterare la proporzione quantitativa necessaria fra i componenti la reazione stessa.

A questo scopo riesce facile riportare nel filtro stesso al titolo adoperato la parte residua; mentre, tenendo conto che il siero è stato diluito al 1/2 con soluz. fisiol. per facilitarne la filtrazione, è necessario adoperare il filtrato in quantità doppia della normale; ciò risulta indifferente ai fini dell'esattezza della prova, poichè la membrana di collodio permette il passaggio dei sali e lascia quindi inalterata la soluz. fisiologica dopo la filtrazione.

Così il filtrato che viene a contatto con i gl. r. di già impregnati di chinino non può in alcun modo influire sulle condizioni da questo già determinate nello stroma globulare.

Siero emoglobinurico A. (8),

(*Parte filtrata*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
20'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
30'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++
40'	—	—	—	—	—	—	—	+	++	++
60'	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++
3h.	—	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++

Cloridrato di chinino 1 % + gl. r. malarici + soluz. fisiologica; 10' in termostato + filtrato emoglobinurico 4 goccie + complemento; in termostato (osservazione ogni 10').

Siero emoglobinurico A. (9).

(*Parte residua nel filtro*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	+	++	++	+++
20'	—	—	—	—	+	+	++	+++	+++	+++
30'	—	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++
40'	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++
60'	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++
3h.	—	—	+	++	++	++	+++	+++	+++	+++

Soluz. idrocl. di chinino + soluz. fisiol. + gl. r. di soggetto malarico; 10' in termostato a 39° + siero residuo riportato a volume 2 goccie + complemento; in termostato a 39° (osservazione ogni 10').

SIERO A DI SOGGETTO MALARICO (10).

(*Controllo ai sieri A-B*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
20'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++
30'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++
40'	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++
60'	—	—	—	—	—	—	—	+	+++	+++
3h.	—	—	—	—	—	—	—	++	+++	+++

Soluz. clor. di chinino 1 % soluz. fisiologica + gl. r. malarici al 5 %; 10' in termostato a 39° + siero A fresco di soggetto malarico 2 goccie; in termostato a 39° (osservato ogni 10').

SIERO EMOGLOBINURICO B (11).

(*Parte filtrata*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
30'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
40'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
60'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++
3h.	—	—	—	—	—	—	—	+	++	++

Soluz. idroc. di chinino 1 % + sol. fisiolog. + gl. r. malarici; 10' in termostato a 39° + filtrato di siero emoglobinurico 4 goccie + complemento; in termostato a 39° (osservazione ogni 10').

SIERO EMOGLOBINURICO B (12).

(*Parte residua del filtro*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	—	+	+	++
20'	—	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++
30'	—	—	—	—	—	+	++	++	+++	+++
40'	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++
60'	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++
3h.	—	—	+	+	++	++	++	+++	+++	+++

Soluz. idroc. di chinino 1 % + soluz. fisiolog. + gl. r. malarici al 5 %; 10' in termostato a 39° + siero residuo riportato a volume 2 goccie + complemento; in termostato a 39° (osservazione ogni 10').

*
* *

Il risultato di questa prima selezione circoscrive il còmpito di lavoro, poichè resta provato che nel residuo non filtrabile attraverso membrane di collodio si debbano ricercare le proprietà emolitiche del siero. È stato dimostrato chimicamente come, usando dei sacchetti preparati esattamente nel modo che ho sommariamente descritto (condizione essenziale), filtrino attraverso i pori del collodio tutti i sali, i solventi, gli amminoacidi e parte delle sieroalbumine; i lipoidi, i pigmenti del siero e una parte delle albumine non sono permeabili al filtro.

Rivolta l'attenzione a questo gruppo di sostanze, che dimostrano di contenere l'elemento emolitico, ho isolato ed ottenuto allo stato puro le globuline del siero. Esse vengono precipitate in soluzione satura di solfato di ammonio e separate per mezzo della ultrafiltrazione, lavate e filtrate ripetutamente fino a che residui di solfato di ammonio non sono più rilevabili nel filtrato per mezzo della reazione del bario. Le globuline ottenute da un cmc. di siero sono state riportate al titolo di 1 cmc. con soluzione fisiologica. Ecco i risultati della reazione emoglobinurica, allestita adoperando due goccie di sospensione di globuline pure, anzichè di siero *in toto*.

SIERO A. (13).
(*Globuline*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++
20'	—	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++
30'	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++
40'	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++
60'	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++
3h.	—	—	+	++	++	++	+++	+++	+++	+++

Soluz. di chinino 1 % + soluz. fisiol. + gl. r. malarici; 10' in termostato + globuline in sospensione 2 goccie + complemento; in termostato a 37°.

SIERO B. (14).
(*Globuline*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	+	+	++	+++
20'	—	—	—	—	—	+	+	++	++	+++
30'	—	—	—	—	+	++	++	++	+++	+++
40'	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++
60'	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++
3h.	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++

Soluz. fisiol. + chinino + gl. r. malarici; 10' in termostato a 37° + globuline 2 goccie + complemento; 10' in termostato.

CONTROLLO (15).
(*Adoperando 2 goccie del siero usato come complemento al siero B*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
20'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
30'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++
40'	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++
60'	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++
3h.	—	—	—	—	—	—	—	++	+++	+++

Soluz. clor. di chinino 1 % + soluz. fisiol. + gl. r. malarici; 10' in termostato a 39° + siero fresco usato come complemento al siero B. 2 goccie; in termostato a 39°.

*
* *

Rimane da stabilire quale influenza possano esercitare sulla emolisi le sostanze lipoidi del siero; queste sono state estratte con etere puro di petrolio, che, evaporato per mezzo del riscaldamento, lascia in residuo i lipoidi in esso disciolti che sono stati riportati con soluzione fisiologica al titolo normale; il siero residuo è stato raccolto ed ha servito per controllo: esso ha mostrato di conservare al completo la sua attività emolitica (reazione 17-19), mentre risultato negativo si ebbe con l'uso dei lipoidi estratti (reazione 16-18).

SIERO A. (16).
(*Lipoidi estratti*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
30'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++
40'	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+++
60'	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+++
3h.	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++

Clorid. di chinino 1 % + soluz. fisiol. + gl. r. malarici al 5 %; 10' in termostato a 38° + 2 goccie di lipcidi estratti + complemento; in termostato a 38°.

SIERO A. (17).
(*Residuo - lipoidi*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	+	+	++	+++
20'	—	—	—	—	+	+	++	+++	+++	+++
30'	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++
40'	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++
60'	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++
3h.	—	—	+	++	++	++	+++	+++	+++	+++

Soluz. clorid. di chinino 1 % + soluz. fisiol. + gl. r. malarici al 5 %, in termostato a 38° per 10' + due goccie di siero lipoidi + complemento; in termostato a 38°.

SIERO B. (18).
(*Lipoidi estratti*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
20'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++
30'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++
40'	—	—	—	—	—	—	—	+	+	++
60'	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++
3h.	—	—	—	—	—	—	+	+	++	+++

Soluz. clorid. di chinino 1 % + soluz. fisiol. + gl. r. malarici al 5 %; 10' in termostato a 39° + lipoidi estratti 2 goccie + complemento; in termostato a 39°.

SIERO B. (19).
(*Siero residuo*).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++
20'	—	—	—	—	—	+	+	++	+++	+++
30'	—	—	—	—	+	++	++	++	+++	+++
40'	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++
60'	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++
3h.	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++

Soluz. clorid. di chinino 1 % + soluz. fisiol. + gl. r. malarici al 5 %; 10' in termostato a 39° + due goccie siero-lipoidi + complemento; in termostato a 39°.

*
* *

Infine mi sono prefisso di stabilire direttamente l'importanza dell'azione del chinino sul gl. r. malarico; cioè, riguardo al modo ed al tempo di azione, se esso agisca come fattore determinante l'emolisi di elementi che hanno già fissato l'ambocettore emolitico, oppure se rappresenti il tramite che favorisce la fissazione dell'ambocettore stesso. A questo scopo ho allestito le seguenti prove:

M) Soluzione di cloridrato di chinino all'1 % + soluz. fisiol. + gl. r. di terzana maligna al 5 % due goccie; 10' in termostato a 39° + due goccie di siero emoglobinurico inattivato col calore a 54° in termostato a 39°.

(20).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
20'	—	—	—	—	—	—	-	—	—	+
30'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
40'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++
60'	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+++
3h.	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++

R) Soluz. fisiol. + gl. r. malarici di terzana maligna al 5 % due goccie; in termostato 10' + 2 goccie dello stesso siero emoglobinurico inattivato col calore a 54°; in termostato a 39°.

(21).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20' 30' 40' 60' 3h.	Nessuna emolisi									

Ciascuna provetta viene centrifugata per 10' a 3000 giri, i gl. r. raccolti nel fondo, vengono lavati per due volte in soluzione fisiol. Dopo aver centrifugato l'ultima volta si tengono pronte due serie di diluizioni di soluzione di cloridrato di chinino da 0,10 % all'1 % che si mettono rispettivamente a contatto con le serie M. ed R. di gl. r. lavati, cosicchè in M. i gl. r. erano già impregnati di chinino al momento in cui si è aggiunto il siero emoglobinurico, in R. ne subiscono l'azione dopo essere stati a contatto col siero emolitico. Si aggiunge il complemento e si pone in termostato a 37°.

M. (22).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++
20'	—	—	—	—	+	+	+	++	+++	+++
30'	—	—	—	+	+	+	++	++	+++	+++
40'	—	—	—	+	++	++	++	+++	+++	+++
60'	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++
3h.	—	—	—	++	++	++	+++	+++	+++	+++

R. (23).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	100
10'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
20'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
30'	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++
40'	—	—	—	—	—	—	—	+	+	++
60'	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++
3h.	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++

Dunque l'emolisina, aggiunta ai gl. r. col siero emoglobinurico nella serie R., si è dispersa durante i ripetuti lavaggi con soluzione fisiologica, e quindi l'azione del complemento è riuscita negativa, mentre i gl. r. della serie M. impregnati di chinino hanno evidentemente fissato l'ambocettore emolitico rivelando anche dopo il lavaggio una curva emolitica nettamente positiva. Ciò fa concludere decisamente che il chinino ha un'azione di precedenza sul globulo rosso malarico, determinando quelle condizioni adatte alla fissazione dell'ambocettore emolitico emoglobinurico e per conseguenza si può spiegare con chiarezza quale sia cronologicamente il meccanismo emolitico che si produce in circolo. Molte volte clinicamente il fenomeno emoglobinurico dura più tempo che non impieghi in realtà tutto il chinino somministrato ad essere eliminato, e ciò potrebbe essere in rapporto alla indelebile condizione favorevole per la emolisi, che esso ha prodotto nell'intima e complessa struttura dei gl. r. di già alterati dalla natura stessa dell'infezione malarica: l'emolisi durerebbe insomma finchè lo stimolo che la rapida distruzione globulare produce sul midollo, non abbia dato tempo alla sostituzione degli elementi lesi dal chinino con elementi giovani neoformati. In favore di questo notevolissimo rinnovamento corpuscolare, parla anche il frequente reperto ematico che segue a delle violente crisi emoglobinuriche, costituito da numerose forme giovani nucleate della serie rossa, da globuli rossi con residui nucleari, da macrociti e specialmente la presenza di moltissime emazie policromofile ed anche granulo filamentose, oggi interpretate da molti come espressione di giovinezza.

Questo concetto non è in contrasto con la possibilità, spesso osservata, di poter provocare un accesso di emoglobinuria nei malarici, con la somministrazione di appena qualche centigrammo di chinino; infatti la reazione emoglobinurica in questi casi può mettere in evidenza che l'emolisi si estende anche a concentrazioni estremamente basse di chinino, sì che il globulo rosso malarico può essere « sensibilizzato dal chinino » per una conseguente fissazione dell'ambocettore emolitico, in ambiente che contenga appena tracce del sale.

*
* *

Concludendo, la emolisina dell'emoglobinuria da chinino nei malarici, presenta caratteri comuni ad altre emolisine ben definite:

Resiste molte ore all'essiccamento senza modificare la sua intensità d'azione.

Si inattiva senza distruggersi col riscaldamento a 54°.

Resiste all'ultrafiltrazione per mezzo delle membrane semipermeabili di collodio.

Si può isolare allo stato di maggiore purezza con il gruppo delle globuline del siero, mentre nessuna azione emolitica si può attribuire ai lipoidi ed agli altri componenti del siero.

Inoltre essa ha un carattere suo particolare, rappresentato dal fatto che l'ambocettore emolitico si fissa al globulo rosso malarico a condizione che l'azione del chinino vi abbia costituito un substrato adatto, senza di che l'emolisina si può disperdere con i liquidi di lavaggio.

Queste ricerche complementari di laboratorio non presentano valore di per sè isolatamente, ma contribuiscono a definire nel complesso questa reazione emolitica, che devia nella sua manifestazione dalle altre simili, provocate dalle emolisine artificiali, sol perchè agisce in un substrato creato da una parte dell'infezione malarica sul gl. r., dall'altra per l'azione occasionale del chinino. Il filtro di collodio molto verosimilmente non è stato « standard » nelle mani di tutti i ricercatori in causa di una diversa tecnica di fabbricazione; per questo io ho cercato di mettermi nelle stesse condizioni di esperimento che hanno permesso di rivelare le proprietà di altre emolisine già studiate, ed ho potuto constatare e paragonare i risultati fra di loro poichè questi si sono manifestati sempre con sufficiente evidenza.

Roma, luglio 1927.

*
* *

Questo nostro lavoro era già pronto per la stampa quando è comparso nel *Archiv für Schiffs und Tropen Hygiene*, 1927, pag. 501, un lavoro a cura del dott. Walter Kikuth dal titolo « Ueber den Heutingen Stand der Schwarzwasserfieberfrage mit eigenen experimentelle Beebachtungen ». Questo A., tra le altre, ha preso in considerazione la teoria emessa dal Ghiron (*Archiv für Schiffs und Tropen Hygiene*, febb. 1927) ed ha ripetute le esperienze su cui essa si basa, servendosi come ambocettore emolitico di un siero emoglobinurico e di quattro sieri di terzana maligna.

Non ci meraviglia affatto che l'esito delle prove con i sieri di terzana maligna sia riuscito negativo; anche noi, usando di questi sieri soltanto rarissimamente abbiamo visto l'emolisi estendersi a concentrazioni di 0,80-0,70 di chinino. Quanto all'esperimento con siero emoglobinurico, ammettendo pure

che tale siero appartenesse ad un malarico emoglobinurico per chinina (possiamo infatti contare sul giudizio di un vero competente quale è il prof. Nocht che l'ha fornito) non possiamo escludere che esso avesse perduto le sue proprietà emolitiche. La negatività della reazione infatti può dipendere:

1) dal tempo in cui fu prelevato il sangue; perchè le proprietà emolitiche degli emoglobinurici si estinguono a distanza dall'attacco in un tempo variabile da caso a caso;

2) perchè al siero prelevato deve essere aggiunto il complemento quando si usi dopo 24 ore.

Prendendo in considerazione questi due punti noi abbiamo potuto ottenere la reazione positiva in tutte le prove eseguite che sommano a 200.

Non è neanche far torto all'A. se si dubita che la tecnica del Ghiron sia stata precisamente condotta, quando si pensi alla difficoltà di ripetere reazioni mai viste fare ed al fatto comune che la tecnica che uno sperimentatore ripete per suo conto raramente riesce a primo acchito.

Sembra alquanto precipitoso ed ingiustificato negare un valore di una reazione riuscita positiva in molti casi all'A. soltanto perchè ripetendola *una volta* con un siero conservato in laboratorio non si è riusciti (quella volta) a riprodurla.

III.

OSPEDALE PSICHIATRICO DELLA PROVINCIA DI LUCCA
diretto dal Prof. ANDREA CRISTIANI

Reperti ematologici nei paralitici e terapia malarica.

Dott. UMBERTO PAOLETTI.

Sul trattamento dei paralitici con l'inoculazione malarica è stato ormai pubblicato un numero così grande di lavori che sarebbe per lo meno superfluo che io mi accingessi a portare un contributo riferendo sulla mia modestissima casistica.

Nel nostro Istituto il metodo è stato molto tardivamente applicato per attendere larghi esperimenti onde accingersi a praticarlo con una certa tranquillità; ma il ritardo è dipeso anche, non voglio nasconderlo, da un certo sentimento scettico, che ci teneva lontani da questo metodo, che teoricamente considerato non sembrava aver molti argomenti a suo vantaggio. Ma ormai i presupposti teorici dovevano cedere il passo alla massa colossale di applicazioni pratiche di malario-terapia eseguite in tutto il mondo e con pressochè univoco risultato e quindi ci accingemmo a seguire la corrente.

Nel nostro Istituto però il numero dei paralitici è ben esiguo tantochè avendo cominciato la malario-terapia nel maggio 1926 non ho potuto racco-

gliere che dieci casi di paralisi accertata non solo clinicamente ma anche sierologicamente sia nel sangue che nel liquor. Ho inoltre praticato la malarioterapia in tre ammalati affetti da allucinosi di Plaut e in un encefalitico letargico affetto da lue.

Ci servimmo naturalmente per le inoculazioni del parassita della terzana benigna, del plasmodium vivax; avemmo esito positivo in tutti dopo 10-12 giorni dalla inoculazione, non dovemmo registrare alcun incidente spiacevole anche nei malati gravi, lasciammo intervenire, quando il germe non si esaurì spontaneamente, 10-12 attacchi e poi chininizzammo e bastarono dosi modestissime di chinino per ottenere l'effetto desiderato.

Sul decorso dell'infezione malarica da noi provocata ho da fare qualche breve osservazione clinica e parassitologica.

Intanto in due soggetti — un paralitico e un allucinato di Plaut — che avevano avuto qualche anno fa un attacco di malaria grave — pare terzana maligna — e nei quali l'esame del sangue non aveva rivelato parassiti, la nuova infezione attecchì nel limite di tempo solito, ma la temperatura non superò i 38°, l'attacco febbrile fu giornaliero, e dopo quattro attacchi nel primo e cinque nel secondo l'infezione si estinse spontaneamente e la ricerca del parassita nel sangue dopo cessata la febbre per quanto accurata dette sempre risultato negativo. Leggo in proposito, avendo largamente scorso la letteratura sull'argomento, che Nicolle e Steel (1) nel trattamento di paralitici colla malaria costatarono che in quattordici casi dove a causa del minimo influenzamento del quadro morboso paralitico fu eseguito un nuovo innesto non si riebbe nuova infezione; mentre altri paralitici, che erano innestati per la prima volta e per i quali fu usato il sangue della stessa siringa, ammalarono di malaria. Tra i due innesti intercorsero periodi di tempo da 6 a 20 mesi e il primo trattamento era terminato nel modo usuale con somministrazione di chinino. Gli autori dicono di non poter dare una spiegazione di questa acquisita immunità alla malaria, ma a me pare che in questo caso si possa spiegare il fenomeno pensando che il parassita introdotto colla prima inoculazione non sia scomparso ma sia rimasto in latenza (latenza pressochè ordinaria nelle infezioni protozoarie) ed essendo latente abbia reso apparentemente immune il portatore non permettendo cioè la nuova infezione. Probabilmente il fenomeno sarà stato facilitato dalla uguaglianza dello stipite della prima e della seconda inoculazione. Ma nei nostri due ammalati la cosa è più difficile ad intendersi; intanto si tratta di un intervallo di tempo molto più lungo, poi di due parassiti profondamente diversi e infine non è già che l'infezione non abbia esploso, essa si è invece costituita ma ha durato pochissimi giorni e a differenza di come decorse negli altri malati inoculati collo stesso sangue ha presentato rialzi termici modicissimi e poi si è estinta spontaneamente. Nel caso di Nicolle e Steel si potrebbe forse invocare il fenomeno della *Immunitätsdepression* di Morgenroth, certo applicandolo in senso molto largo, ma in sostanza

(1) NICOLLE ERNEST and JOHN P. STEEL. *Acquirer immunity to malarial inoculation.* Zeit. f. d. g. Neur. u. Psyc., luglio 1926, Bd. 43, p. 820.

questi casi stanno a rappresentare un esperimento non riuscito di soprainfezione con parassiti malarici. Nel mio caso invece io penso che si sia avuto una vera soprainfezione, in due soggetti cioè ancora affetti da malaria latente si è potuto con uno stipite nuovo ottenere una nuova infezione, solo che questa per un allenamento speciale alla difesa (difensive mnestiche) o per opera di sostanze difensive preformate e presenti nell'organismo, allo scopo di tener « depressa » l'infezione latente, è decorsa in modo attenuato e spontaneamente è stata vinta dall'organismo.

Se questa è l'unica osservazione di un certo interesse nel campo clinico, nel campo parassitologico i miei reperti hanno combaciato con quelli dei precedenti osservatori: i parassiti mostrarono nello stesso striscio tutti gli stati di sviluppo — medi e grossi anelli, forme a rosetta, a ragnatela e forme amebiche — non raramente entro lo stesso globulo rosso due, qualche rarissima volta tre forme, sempre però ad anello.

Su un unico rilievo in ordine alla osservazione parassitologica io debbo pure soffermarmi sembrandomi avere una certa importanza e cioè sulla costatazione nel sangue di un paralitico inoculato con un ceppo che era al sesto passaggio di rare ma indubbie forme gametiche, raggiungenti una discreta dimensione, di poco però superiore a quella di un corpuscolo rosso, non presentanti segni di riproduzione, di forma rotondo-ovoidale, con il pigmento a situazione periferica, col protoplasma a colorazione uniforme e con un grosso nucleo. Questo ceppo nelle precedenti inoculazioni non aveva mai fatto riscontrare alcuna forma gametica. Avendo voluto a proposito di questo reperto scorrere la letteratura per giudicarne l'importanza mi sembra utile riportare quanto è riferito da due nostri ricercatori. Pontano (2) ricorda che fu Schaudinn in un lavoro del 1903 ad affermare, dandone la dimostrazione, la possibilità della riproduzione dei gameti nel sangue umano, ma tuttavia alcuni eminenti cultori di malariologia sono rimasti nel dubbio e altri nell'incredulità del reperto. L'A. poi riporta una costatazione personale di forme gametiche nel sangue circolante di una malata di terzana benigna all'inizio di una recidiva a lunga scadenza. Tali gameti di plasmodium vivax erano nelle diverse fasi di riproduzione. L'autore, lasciando di discutere l'importanza della riproduzione dei gameti agli effetti delle recidive e lasciando a parte se questa riproduzione avvenga per partenogenesi o se, come alcuno pensa, la fecondazione dei microgameti per mezzo dei corpi flagellati possa avvenire nel circolo sanguigno umano così come avviene nello stomaco della zanzara, conclude che « per ora è necessario ribadire l'osservazione: *i gameti del parassita malarico proliferano nell'ospite umano* ».

La comparsa di macro e microgameti nel sangue di paralitici con malaria da inoculazione è documentata anche da Bravetta (3).

(2) Pontano T. *Sulla riproduzione dei microgameti di Plasmodium vivax nel circolo sanguigno.* Policlinico, Sezione medica, 1920, p. 36.

(3) Bravetta Giovanni. *Reperti emoparassitarii e malariologi nella cura della par. gen. colla malaria.* Note e riviste di psichiatria.

La presenza di forme sessuate e la loro riproduzione nell'organismo umano ha certo una grande importanza pratica nella malario-terapia per ovvie ragioni profilattiche in quanto data l'eventuale presenza di anofeles se un ceppo inoculato porta ancora forme gametiche di queste può caricarsi la zanzara malarigena e aversi la diffusione dell'infezione. Ma da un recentissimo lavoro di Cuboni (4) apprendiamo come sia possibile la formazione di ceppi « selezionati » privi cioè di forme sessuali, in quanto nella malaria da inoculazione artificiale con i successivi passaggi da uomo a uomo in un tempo più o meno lungo avverrebbe costantemente il completo esaurimento della carica gametogena inoculata primitivamente dalla zanzara infettante. Ceppi selezionati si dimostrarono all'autore i due in uso nella clinica psichiatrica di Vienna e che erano al 143° passaggio l'uno, al 134° l'altro.

Per spiegare la mancanza di forme gametiche l'A. avanza l'ipotesi che tale proprietà possa dipendere dal fatto che in qualcuno dei precedenti passaggi nell'uomo siano stati fortuitamente inoculati uno o pochi merozoiti inetti a divenire forme sessuali e capaci di trasmettere questa loro qualità negativa ai propri discendenti. Da questi merozoiti si sarebbero originati in seguito elementi esclusivamente asessuali e incapaci per sempre di generare forme destinate ad evolvere gameti.

Questi dati di osservazione tanto positivi quanto negativi rispetto alla presenza nei vari ceppi d'inoculazione della forma gametica dopo vari passaggi si prestano a qualche considerazione pratica: nel trattamento malarico dei paralitici si deve tener presente la eventualità positiva allo scopo di prendere le precauzioni del caso per evitare pericoli di diffusione in località che ospitino zanzare malarigene; d'altra parte si deve ricorrere per procurarsi il parassita da inoculare a quegli istituti che abbiano ceppi che nei molti e successivi passaggi abbiano dato la sicurezza di essere costituiti da elementi esclusivamente asessuali.

Dopo queste brevi osservazioni cliniche e parassitologiche entro nell'argomento che è lo scopo di questa mia nota.

L'importanza dello studio del quadro ematologico è ormai così unanimamente riconosciuta che sarebbe superfluo su essa tornare; mi piace però riportare quanto W. Schilling ha rivelato in ordine al valore espressivo della formula ematica; com'è noto questo ricercatore ha stabilito una modificazione trifase nel quadro leucocitario del sangue in rapporto agli stimoli agenti sull'organismo, modificazione che si svolgerebbe pure nell'infezione malarica, luetica, ecc.:

1° fase della lotta o leucocitaria (neutrofila);

2° fase della difesa e della vittoria o monocitaria;

3° fase della guarigione o linfocitaria.

In linea generale l'insorgenza di una linfocitosi nel quadro ematico viene

---

(4) Cuboni E. *Ceppi di plasmodium vivax senza gameti.* Bollettino dell'Istit. sier. milanese, dicembre 1926, p. 395.

valorizzata come favorevole dal lato prognostico e secondo la suddivisione di Schilling la fase linfocitaria corrisponderebbe al periodo riparatorio.

Ma mentre negli stadi acuti di malattia infettiva corrispondentemente all'impetuosità dell'attacco per parte del germe predomina una reazione neutrofila (fase della lotta) nelle malattie infettive croniche è particolarmente spiccata la reazione linfocitaria, perchè qui accanto al danneggiamento progressivo si avrebbe una spiccata tendenza riparatoria. Una linfocitosi nella tubercolosi sarebbe di favorevole significato. Anche nella lue i rapporti sarebbero del tipo cronico e molti autori (Betz, Hauptmann, Bergel, Gennerich, ecc.) assegnano alla linfocitosi un significato prognostico favorevole; Kirle con ricerche giornaliere del quadro ematologico dei luetici conferma pienamente il reperto.

E recentemente Schilling al Congresso tedesco di medicina interna dell'aprile 1926 torna sopra l'importanza clinica della ricerca sul sangue con queste parole: l'esame dei quadri ematici ha oggi raggiunto grande valore teorico e pratico. A base dell'osservazione sta la teoria dei grandi sistemi di cellule sanguigne, gli eritrociti e i leucociti trialisticamente divisi secondo la generale ammissione. Di grande importanza è la larga costanza della costituzione del sangue periferico (isomorfia). Questo dato di fatto pone il clinico nella situazione, di trarre con sicurezza, già dalle piccole viariazioni nel quadro sanguigno periferico conclusioni, da un lato sulle alterazioni istologiche emato poietiche e dall'altro sulla capacità funzionale delle cellule.

Una spiegazione del valore funzionale di questa modificazione di stato non può oggi essere ancora data, in quanto mentre sono semplici i rapporti nel sistema eritrocitario, molto complicati sono quelli nel sistema leucocitario, perchè esso viene evidentemente influenzato da fattori nervosi, vascolari, colloidochimici, chimici, ormonali. Ma sono essenzialmente i *paralleli* dei processi d'infiammazione che dominano l'apparato leucocitario nella sua complessità fino alle sue radici, e già l'osservazione microscopica del preparato di sangue, offre spesso all'esercitato uno sguardo orientante sui processi vitali dell'organismo.

Nella discussione Naegeli ricorda anzitutto alcuni tipici quadri ematologici, estrema linfopenia nella tubercolosi miliare, aumento di linfociti nel morbo di Addison, minima reazione sanguigna nelle *affezioni ectodermali*; Levaditi, ad esempio, la nota nell'encefalite epidemica; per cui, io aggiungo, si dovrebbe già teoricamente ammettere una debole reazione nelle cosiddette malattie metaluetiche in quanto in queste s'invoca un ectodermotropismo del germe, ma senza apriorismi teoretici e senza anticipazioni interpetrative vediamo quanto i luetici nervosi offrono di saliente nel quadro ematologico.

Per ogni ammalato che dovevo sottoporre al trattamento malarico io praticavo in antecedenza un esame del sangue per farmi un concetto sommario della formula ematica e fino dai primi esami rimasi sorpreso dalla scarsità, che poi mi si rivelò costante in tutti i malati sottoposti ad esame, di linfociti e della ricchezza assai spiccata di forme monocitiche. Poi ripetevo l'esame du-

rante lo svolgersi degli attacchi malarici e quindi a distanza di circa tre mesi dal cessare di questi. Si noti che terminati gli attacchi era stata praticata una serie completa di neosilbersalvarsan. La prelevazione del sangue veniva fatta sempre nel pomeriggio a distanza dal pasto di almeno 4 ore.

Per tutti gli esami utilizzavo solo strisci sottili e uniformi, scartando quelli che presentavano un bordo, facevo colorazioni con May-Grünwald e con Giemsa e colorazioni doppie con May-Grünwald e ricolorazione con Giemsa secondo Pappenheim, ma per la lettura utilizzavo solo strisci colorati col Giemsa; contavo sempre 200 cellule e nei risultati dubbi procedevo alla conta su un secondo striscio.

Riporto ora i dati risultanti dalla mia indagine, mettendoli in evidenza nella seguente tavola, facendo però precedere qualche nota esplicativa sul modo di considerare le varie specie di leucociti del sangue essendo necessario perchè i rilievi sugli emogrammi abbiano un valore comparativo fissare le caratteristiche in base alle quali un elemento viene assegnato ad una determinata categoria. Dirò subito che io segno esattamente i fondamentali e lucidissimi concetti ematologici di Ferrata, e cioè il concetto trialistico, assegnando le cosiddette forme di passaggio ai monociti sia per il carattere del nucleo sia per la basofilia del protoplasma in opposizione alla ossifilia di quello dei granulociti. Nei monociti ho pure conteggiato le cellule di Rieder nonchè gli emoistioblasti (segnandone però il numero nelle osservazioni). Nei linfociti ho conteggiato le plasmacellule, che per i caratteri inequivocabili del nucleo debbono ascriversi alla serie linfocitaria, segnandone però al solito il numero nelle osservazioni.

Ho considerato come nucleo linfocitario quello in cui la cromatina è distribuita a zolle, distribuzione che culmina nella sua tipica espressione nel nucleo a ruota (Radkern) di Pappenheim, ho considerato nucleo granulocitario quello in cui la cromatina è distribuita in modo da formare una robusta matassa; ho considerato nucleo monocitario quello con la cromatina disposta a strie molto evidenti (mai in blocchi come nel linfocito), ho considerato nucleo endoteliale, quello provvisto o no di nucleoli, con la cromatina a reticolo a maglie molto strette formato da un filo sottile avvolto su se stesso a gomitolo, ho considerato nucleo emoistioblastico quello a struttura tipicamente a spugna a maglie larghe con nucleoli.

Per giudicare del valore delle varie cellule ho tenuto presente che il protoplasma della serie linfocitaria è spiccatamente basofilo con o senza granulazioni azzurrofile, che il protoplasma della serie granulocitica neutrofila è oxifilo e contiene i granuli specifici, quello degli eosinofili non ha affinità per i colori basici, quello dei basofili è lievemente basofilo; che il protoplasma dei monociti è basofilo e contiene granulazioni azzurrofile, il protoplasma delle cellule endoteliali è basofilo con spunti di ossifilia e non contiene granulazioni azzurrofile; il protoplasma degli emoistioblasti è uniformemente basofilo spesso con granulazioni azzurrofile.

Caso	Forma	Granulociti neutrofili			Granulociti eosinofili			Granulociti basofili			Monociti			Linfociti			Osservazioni su ogni striscio
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
I Com. Pietro	p. p. stazionarie	66	68	71	4	2	i	1	—	—	12	16	17	17		11	1° Nei monociti sono comprese 4 c. R. In tutti i moniciti g. a. 2° Nei monociti sono comprese 3 c. R. 1 em. Poche g. a. 3° Scarse g. a.
II Tom. Pietro	p. p. morto dopo 7 mesi	72	66	68	1	—	1	—	—	—	17	13	11	10	21	20	1° Scarse g. a. 2° Tra i monociti 3 c. R., 1 em. Scarse g. a. 3° Linfociti prevalentementet piccoli.
III Cap. Giovanni	p. p. decadimento progressivo	67	56	58	3	1	2	—	—		16	19	15	14	24	25	1° Nei linfociti e monociti g. a., 3 em. fra i monociti. 2° Nei monociti 1 c. R., 1 em., poche g. a. 3° Scarse g a.
IV Maz. Ubaldo	p. p. passaggio ad allucinosi	60	56	62	3	3	1	—	1	—	14	23	19	23	17	18	1° Molte g. a. nei monociti, 2 c. R., 1 em. 2° Tra i monociti 4 c. R., 3 em., tra i linfociti 3 p. c. 3° Tra i monociti 2 c. R., 1 em.
V Vel. Adele	p. p. dimessa reintegrato dopo 4 mesi	58	54	61	1	—	1	—	—	—	25	28	26	16	18	12	1° Tra i monociti 4 c. R., g. a. anche nei linfociti, qualche linfocita con nucleo reniforme. 2° g. a. in quasi tutti i monociti e in qualche linf. molte c. R. tra i monociti. 3° —
VI Sen. Armida	p. p. stazionaria	56	52	67	9	1	—	—	—	—	15	25	20	20	22	13	1° 2° 3° Linfociti piccoli, g. a. in tutti i monociti.
VII Ric. Achille	p. p. dimesso; migliorato rilevantemente	51	52	57	1	2	—	—	-	—	22	19	36	26	27	7	1° Tra i monociti 3 c. R., 2 c. T. Linfociti molto grandi, con protoplasma scarsamente basofilo. Molte g. a. senza vacuolo. 2° 2 c. R., 3 em., molti linfociti piccoli. 3° —
VIII Gratt. Girol.	p. p. dimesso; migliorato rilevantemente	58	67	61	1	—	—	—	—	—	13	20	23	28	13	16	1° Tra i monociti 2 c. R., 1 em.; scarse g. a., tra i linfociti 2 p. c. 2° 1 em., poche g. a. Linfociti molto piccoli. 3° —
IX Bet. Renato	p. p. dimesso dopo 8 mesi; invariato	63	61	71	1	2	1	—	—	—	10	9	10	26	28	18	1° Tra i monociti 5 c. R., scarse g. a. 2° 5 c. R., 3 em., molte g. a. 3° 1 c. R., rare g. a.
X Sab. Amos	p. p. morto dopo 2 mesi	65	60	63	1	2	1	—	-	—	7	12	11	27	26	25	1° Tra i monociti 3 c. R., 2 em., poche g. a. 2° 6 em. 3° 1 c. R.
XI Fran. Paride	p. p.	67	—	—	3		—	—	—	—	10	—	—	20	—	—	1° Tra i monociti 3 c. R.
XII Silv. Sante	a. P. invariato	75	67	65	4	1	1	—	—	—	8	15	14	13	17	20	1° g. a. nei monociti. Linfociti piccolissimi con nucleo incavato. 2° Grosse g. a. nei monociti; molti linfociti leucocitoidi. 3° —
XIII Burg. Alfredo	a. P. invariato	54	53	64	2	2	—	—	-	—	19	22	21	25	23	15	1° Tra i monociti 2 c. R.; quasi tutti con g. a. molto grosse e numerose. 2° 1 c. R. 3° —
XIV Silv. Salvaotre	a. P. invariato	67	68	71	2	1	1	--	—	—	7	10	12	24	21	16	1° Tra i monociti 7 c. R., g. a. in tutti. 2° 4 c. R., 4 em., numerose g. a. 3° 3 c. R., 2 em.
XV Mar. Alberto	e. l. invariato	76	68	71	2	—	1	—	—	—	16	24	22	6	8	6	1° Nei monociti qualche g. a. 2° 3° Rare g. a., linfociti molto piccoli.

p. p. = paralisi progressiva — a. P. = allucinosi di Plant — c. l. =encefalite letargica — c. R.=cel-
lula di Rider — C. T. = cellula di Türk — em. = emoistioblasti

Dall'esame della tabella risultano prima del trattamento (colonna N. 1) valori dei neutrofili in genere bassi, in alcuni casi bassissimi (VII p. p. XIII a P) lievemente aumentati in due casi (XII a P XV e 1 + lue); eosinofili aumentati nel caso VI, quasi costante assenza dei basofili. Salienti le modificazioni di numero e qualità nel gruppo linfocitario e monocitario. Il valore linfocitario è di solito basso, in alcuni casi bassissimo non solo nei casi di paralisi ma anche in due dei tre casi di allucinosi di Plaut (XII-XIV), mentre nell'altro (XIII) si ha un valore normale; frequente il reperto dei granuli azzurrofili. I valori monocitari sono molto superiori alla norma in tutti i casi fatta eccezione del II e del XV; costanti e numerose le granulazioni azzurrofile.

Durante il trattamento (colonna 2ª) quasi costante una lievissima o lieve diminuzione dei neutrofili. I linfociti sono aumentati in 12 casi sui 14 trattati diminuiti in due. I monociti sono di poco diminuiti in 5 casi, in uno di questi, l'VIII (migliorato) rilevantemente, e in otto aumentati e di questi nel II (morto dopo 7 mesi) e nel III (in decadimento progressivo) rilevantemente.

Dopo il trattamento (colonna 3ª) neutrofili aumentati rilevantemente nel caso VI, IX e XIII diminuiti rilevantemente in due casi, III, XII, linfociti fortemente aumentati nel caso VII, molto migliorato, nel caso VIII dimesso del tutto riordinato; ma questo reperto manca nel caso V che fu dimesso del tutto guarito clinicamente, da notarsi però che in questo il valore linfocitario iniziale era già alto. Ma rispetto al periodo anteriore al trattamento sono aumentati anche nei casi I, IV, XII e XIV, che clinicamente sono rimasti invariati. I monociti sono diminuiti rispetto al valore iniziale in nove casi e fra questi casi sono compresi quelli che hanno presentato rilevante miglioramento (V, VII, VIII). I monociti sono cresciuti in tre casi.

In ordine alla presenza di cellule patologiche non ho notato differenza nei tre periodi di osservazione. Questi i miei rilievi.

Sul quadro ematologico dei paralitici ha per primo fatto ricerche V. Schilling riferendone nel 1924 al Congresso di medicina interna in Kissingen e ciò lo apprendo dalla tesi di laurea (5) del dott. Wolf Skalweit da questi favoritami, in cui questo autore riferisce che già aveva iniziato tali ricerche quando sopraggiunse la comunicazione di Schilling. Skalweit ha poi proseguito le indagini sistematiche in questo campo pubblicando una serie di lavori importanti che esaminerò.

Le conclusioni della tesi di laurea sono le seguenti:

1) Nella comune lue tardiva (*lues cerebri*) e nella paralisi si trova nell'emogramma uno spostamento a sinistra dei neutrofili e una mononucleosi oscillante entro limiti larghi mentre gli eosinofili, con poche eccezioni, sono nella prima lievemente aumentati, nella seconda diminuiti.

(5) Wolf Skalweit. *Haemogramm und Luetin. Reaktion bei Imphmalaria.* Inaugural Dissertation. Med. Fakultät der Hamburgischen Universität, 1925.

2) I linfociti nella *lues cerebri* aumentati, nella paralisi per contro sono diminuiti, ciò che viene considerato come segno di una manchevole capacità reattiva dell'organismo.

3) La tabe ha una posizione intermedia, degli otto casi di tabe quattro mostravano una considerevole eosinofilia.

4) Dopo la malario-terapia nei paralitici, che ebbero effetto favorevole, il numero dei linfociti risale alla norma o almeno aumentata, nel che viene scorto un segno di elevazione della capacità reattiva.

Negli anni seguenti Skalweit pubblica poi una serie di altri lavori (6) che globalmente riassumo.

Esiste nel paralitico una difesa non solo quantitativamente minorata ma anche qualitativamente modificata e perciò insufficiente, difesa che Much recentemente ha designato come « disimmunità ». Di questa si può forse ottenere una sufficiente spiegazione per mezzo del quadro ematologico, che è in modo particolare adatto a rivelare nelle sue linee generali la situazione immunitaria attuale di un organismo. Tutte le ricerche sopra gli emogrammi di luetici cerebrali e di paralitici depongono per notevoli differenze di contegno dei linfociti. I paralitici mostrano quasi senza eccezione nel quadro ematologico bassi valori linfocitari fino alla linfopenia, per contro i luetici cerebrali mostrano sempre una linfocitosi più o meno forte. Questa diversità del reperto linfocitario nel paralitico, incapace ad una difesa attiva dinanzi allo spirocheta, e nel luetico cerebrale, valido nel difendersi, potrebbe trovare una spiegazione applicando le vedute di Bergel. Quest'A., come è noto, ha sviluppato da anni una teoria secondo la quale egli vede nei linfociti i portatori degli anticorpi specifici contro gli spirocheti. Essi dovrebbero formare un ambocettore lipolitico diretto contro la membrana lipoidea degli spirocheti (am bocettore che dovrebbe essere contemporaneamente il portatore della reazione di Wassermann) e fagocitare gli spirocheti stessi liberati dal loro rivestimento, i reperti ematologici sembrerebbero appoggiare questa teoria dandoci la ragione del difetto di difesa nel paralitico. Ma contro le capacità lipolitica e fagocitaria dei linfociti sono state da tutte le parti elevate obiezioni così numerose e fondate che la veduta di Bergel non può fino a qui considerarsi come dimostrata ad onta che egli in numerose pubblicazioni abbia energicamente in prò di essa combattuto e cercato anche recentemente di dare ad essa nuovi fondamenti. Uno dei carichi principali che vengono fatti a Bergel è che egli non separa le cellule del sistema reticolo endoteliale (monociti, istiociti, macrofagi) dai linfociti ma assegna a tutti questi elementi un egual valore e li considera come forme di stadi funzionali diversi, ritenendo che essi costituiscano un unico sistema (« chemorfismo »). Mentre si ha piuttosto l'apparenza che la proprietà fagocitaria e lipolitica spetti esclusivamente al l'apparato reticolo endoteliale ed ai suoi derivati.

(6) Skalweit W. *Vergleichende hämat. u. parass. klin. Untersuchung über Impfmalaria bei Lues cerebri un Paralyse.* Zeit. f. kl. Medizine, B. 102, 1925, p. 258; Klin. Woch., 1926, p. 910. — *Blutbefande bei Paralyse.* Münch. med. Woch., luglio 1926, p. 1643. — *Zur Pathogenese der Paralyse.* Zeit. f. d. g. N. u. Psy., B. 104, ott. 1926, p. 715.

Ma Skalweit pur non aderendo al pensiero di Bergel non titubà a dare ai suoi personali reperti, che depongono per una linfopenia nella paralisi, il significato di una nuova e ulteriore documentazione della manchevole difesa del paralitico, confermato da quei casi che, dopo la cura malarica, mostrano un evidente miglioramento clinico e che, come segno della difesa rinforzata di tutto l'organismo, lasciano costatare contemporaneamente l'aumento dei valori linfocitari nell'emogramma.

Il valore del resto dei linfociti per l'infezione luetica è anche da altri autori riconosciuto dando, indipendentemente dalla teoria di Bergel, una interpetrazione più plausibile e più piana della funzione biologica dei linfociti che non sta in contrasto coi rimanenti dati di fatto acquisiti dallo studio dell'attività delle cellule mesenchimali.

Nel paralitico secondo Skalweit sarebbero colti in posizione di difesa più che tutto i granulociti neutrofili e poi i mono-istiociti, il quadro ematologico infatti mostrerebbe una stimolazione neutrofila spiccata e insieme una più o meno forte mononucleosi. Il paralitico, secondo Skalweit, sarebbe rimasto (e con ciò si esprimerebbe la sua « disimmunità ») allo stadio della « lotta » neutrofila e alla « fase difensiva » mononucleare (Schilling), e non sarebbe capace di raggiungere la « fase di guarigione » linfocitaria. Per una tale situazione della difesa si otterrebbe principalmente un disfacimento intenso e continuo di parassiti con consecutiva diffusione dell'endotossina spirochetica, che indebolirebbe ancora la difesa stessa venendosi così a creare un circolo vizioso a tutto danno dell'organismo. D'altra parte mancherebbe un'asportazione sufficiente dei prodotti di disintegrazione, fortemente tossici, e ciò si documenterebbe colla linfopenia cioè colla reazione linfatica manchevole. Da questo, secondo Skalweit, si può facilmente indurre quale sia la funzione dei linfociti e cioè una funzione asportatrice e non già la lipolisi, non la fagocitosi, còmpiti parziali questi nella lotta contro lo spirocheta, che verosimilmente spettano alle cellule monoistiocitarie (reticolo-endotelio e suoi derivati). In linea generale invece spetterebbe ai linfociti tanto l'asportazione quanto l'elaborazione e neutralizzazione conseguente dei prodotti di disfacimento e di disintegrazione albuminosa ai quali nel caso speciale apparterrebbe anche il veleno di disfacimento spirochetico.

Per quanto riguarda la risposta al trattamento malarico, mentre i luetici mostrarono una evidente linfocitosi fino al *60* %, i paralitici non solo per lo più non mostrarono aumento del valore linfocitario ma persino rivelarono una *linfopenia* e questo fallimento della difesa linfocitaria anche dinanzi all'infezione malarica armonizza colla debolezza di reazione contro il *virus luetico*. Ma mentre poi nella lue cerebrale dopo il termine della convalescenza quasi istantaneamente si ripristina il quadro ematologico riscontrato prima della cura malarica, invece nei paralitici con remissione la linfopenia si trasforma in una linfocitosi o almeno si ottengono valori normali, cosicchè si ha l'impressione che per l'infezione malarica intercorrente i rapporti tra virus

luetico e organismo vengano a ricevere un colpo decisivo portando il paralitico a reagire come un qualsiasi luetico tardivo.

Anche Antoni (7) si è occupato delle modificazioni del quadro ematologico nella lue e riferisce su 100 emogrammi ottenuti sulle più svariate forme luetiche, quali la *praxis* li offre. La sifilide primaria siero negativa mostra una evidente linfocitosi che si conserva fino all'insorgenza delle manifestazioni secondarie; in questo periodo si ha invece una leucocitosi *neutrofila* con spostamento a sinistra spiccato della formula di Arneth.

In questo periodo si vedono alterati molti leucociti neutrofili e si riscontrano anche molte cellule mononucleari, corrispondenti a quelle descritte da Aschoff, originantisi dal sistema reticolo-endoteliale. Molto evidenti sono gli spostamenti dei linfociti nella lue maligna, in tre casi si costatavano 11-16-17 linfociti sopra 80 neutrofili. Queste forti differenze nel numero dei diversi tipi di cellule leucocitarie possono essere segnalatrici del modo di svolgersi del processo immunitario nell'organismo. Nella tabe avanzata e nella metalue (paralisi progressiva) molte cellule di tipo linfoide mostrano la forma di un parallelogramma e possiedono un protoplasma essenzialmente più esteso di quello ordinario, queste cellule sono frequentemente quasi prive di nucleo e possono forse giocare nella lue nervosa una parte importante.

Ma anche Kraepelin nel suo classico trattato accenna a particolari reperti nel sangue dei paralitici ricordando che una serie di ricercatori hanno trovato diminuzione di linfociti ed aumento dei leucociti, che Klippel ha costatato in principio della malattia talora eritrociti nucleati, che Pappenheim ha notato un aumento, insorgente accessionalmente, dei polinucleati nel sangue e nel liquido cerebrospinale, che Bodington ha costatato che « le cellule ossifile finemente granulose » aumentano verso la fine della malattia, mentre i mononucleati e le cellule eosinofile diminuiscono; che Diefendorf ha osservato negli ultimi periodi della paralisi aumento del tasso emoglobinico e dei corpuscoli rossi e dei bianchi specie dei polinucleati. Molto rilevanti sono, prosegue Kraepelin, le alterazioni del sangue negli attacchi paralitici; Bodington trovava una crescita dei leucociti fino a 5, 6 volte il numero ordinario e prevalentemente delle « cellule ossifile fino-granulose » mentre i linfociti mononucleari e le cellule basofile decrescevano.

Nella letteratura italiana ho riscontrato solo una pubblicazione di Sebastiani (8) che avendo esaminato il quadro ematologico di 8 casi, di cui 3 di sifilide cerebrale, 5 di paralisi, ha riscontrato che in quelli la formula leucocitaria dava polinucleosi neutrofila, in questi invece si aveva:

---

(7) Antoni. *Die diagnos. Bedentung der Keruveränderungen der weissen Blutzellen.* Klin. Woch., 1926, p. 888.

(8) Sebastiani. *Velocità di sedimentazione e formula leucocitaria nella sifilide cerebrale e nella paralisi progressiva.* Annali Osp. psich. Perugia, gennaio-settembre 1925.

Caso		Granulociti neutr.	eosinofili	basofili	linfociti	forme passaggio
Caso	I.	49;	3;	3;	44;	1
»	II.	» 57;	» 1;	» 6;	» 35;	» 1
»	III.	» 60;	» 1;	» 6;	» 32;	» 1
»	IV.	» 58;	» 1;	» 5;	» 35;	» 1
»	V.	» 60;	» 1;	» 6;	» 32;	» 1

Riepilogando nella paralisi progressiva linfocitosi spiccata e basofilia, nella sifilide cerebrale polinucleosi neutrofila. L'A. in ordine alla interpetrazione del fenomeno niente dice di interessante, solo pensa ad una speciale azione spirochetica sul sistema emopoietico.

Aggiungo qui incidentalmente che Zanca (9) nei lattanti eredo luetici ha riscontrato frequente leucocitosi con mononucleosi di tipo linfocitario e presenza di cellule madri della serie granulocitica.

Il dato, direi costante, della linfopenia, che risulta dalle osservazioni degli altri ricercatori (fatta eccezione da Sebastiani), e anche dalla mia osservazione, che pur essendo di valore modesto per la pochezza dei casi acquista tuttavia una certa importanza per la univocità dei reperti, potrebbe esser valorizzato, come già accennai in appoggio alla teoria di Bergel, che a sviluppo della sua nota teoria generale ritiene essere i linfociti portatori degli anticorpi specifici spirochetici, in quanto essi conterrebbero un ambocettore lipolitico attivo sulla membrana lipoidea del parassita per renderlo fagocitabile, dopo liberato dall'involucro, ma, come dicemmo, questa teoria di Bergel, anche se dall'autore energicamente e tenacemente sostenuta in numerose pubblicazioni, ha sollevato una quantità di obiezioni, anche perchè l'autore non separa dal sistema reticolo endoteliale i linfociti e assegna perciò anche a questi la funzione fagocitaria spettante agli istiociti-monociti-macrofagi.

Al reperto invece della linfopenia potrebbe tuttavia rimanere il valore di un altro elemento probativo della manchevole difesa del paralitico e in questo senso lo valorizza anche Skalweit e la supposizione troverebbe conferma nel fatto che i paralitici migliorati dopo la cura malarica, mostrano come segno della rinforzata difesa dell'organismo l'aumento del valore linfocitario; e poichè il significato e l'importanza dei linfociti per la sifilide è da molti, anche indipendentemente da Bergel, riconosciuta così il reperto conserverebbe il suo valore. Skalweit tenta anche di utilizzarlo per convalidare la nota teoria di Hauptmann diretta a interpetrare la paralisi come risultante e dall'azione propria del germe, causa diretta del processo luetico, e dall'azione delle tossine provenienti da questo non sufficientemente neutralizzate e determinanti il vero processo paralitico. Skalweit infatti afferma che nel paralitico manca un mezzo sufficiente di trasporto e di neutralizzazione dei prodotti di disfacimento degli spirocheti, prodotti fortemente tossici, e tale manchevolezza è dipendente dalla linfopenia. Ma se questa non può invocarsi quale argomento in favore della teoria di Bergel tanto meno può essere invocata in appoggio a quella di Hauptmann, infatti niente ci autorizza ad assegnare ai

(9) Zanca G. *Le sindromi ematologiche nell'eredolue della prima infanzia.* Archives de Médecine des Enfants, sett. 1926. Rec. Rif. Med., 1926, p. 952.

linfociti un'azione disintegratrice dei prodotti di disfacimento spirochetico e nemmeno s'intende perchè Skalweit gliela assegni dopo aver negato ad essi la funzione fagocitaria. Ma vi ha di più, la teoria di Hauptmann, secondo la quale il processo paralitico deve essere scomposto in un processo luetico (infiammatorio) — al germe direttamente rilegato — e in un processo paralitico vero (degenerativo) — rilegato alle tossine del parassita — è una teoria non basata sui fatti ma derivata da presupposti teorici dai fatti contradetti e perciò largamente contestata.

Nei paralitici la terapia malarica avrebbe come scopo di alzare la difesa e che questo effetto sia effettivamente raggiunto se ne avrebbe la riprova nell'aumento del valore linfocitario; ma che l'effetto ottenuto coll'infezione malarica più che derivare da un'azione genericamente elevatrice dei poteri di fensivi possa invece derivare da un'azione, dirò diretta, del nuovo germe sull'antico ospite parassitario sembrami resti escluso dall'esperienze di Joseph a cui senza assegnare un valore assoluto deve essere tuttavia rivolta una particolare attenzione. L'autore ha tentato la terapia infettiva dei topi già inoculati con recurrens e che, come resulta dalle ricerche di Buschke e Kroo confermate largamente, mostrano dopo superata la fase di malattia ancora persistente gli spirocheti nel sistema nervoso centrale ed ha usato a tale scopo la sepsi da Nagana. Ma le sue esperienze hanno dimostrato che anche i topi così trattati mostravano ancora la persistenza degli spirocheti nel cervello

L'A. dopo avere accennato che il modello di ricerca ha solo una limitata analogia col problema metalue- malarioterapia conclude: l'esito univoco delle ricerche mostra che la « terapia infettiva » per mezzo di un « germe prossimo ma a caratteri antagonisti » non esercita alcuna influenza sopra i parassiti residui che provengono da una precedente infezione spirochetica.

Se ora si mette questo reperto in correlazione col trattamento della paralisi con malaria « denaturata » si è spinti a ritenere che l'azione della inoculazione malarica non debba poggiare sulla formazione di una immunità da depressione. Parimente inverosimile appare la veduta che l'immunità a poco a poco sviluppantesi in confronto col germe inoculato sia in grado di traspor tarsi sull'infezione parassitologica di altra natura e preesistente. Nè sembra infine che sia da ammettere che in conseguenza dell'infezione malarica si verifichi una diminuzione di virulenza del germe persistente nel sistema nervoso centrale. E in concordanza con tutto questo sta il reperto di Forster (10) che in due casi di paralisi trattati con malaria colla puntura cerebrale potè dimo strare spirocheti viventi, per cui Förster stesso ritiene non ancora dimostrato che la terapia malarica possa influenzare il processo anatomo-patologico della paralisi.

Dopo tutto ciò è giustificato ammettere, con Joseph, che l'influenzamento dei parassiti situati nel cervello per parte di un'infezione di tipo diverso, anche quando questa abbia come l'altra un'affinità per il sistema nervoso, non

(10) Münch. med Woch., 1925, p. 2197, e Klin. Woch., p. 83, 1926.

sia raggiungibile. Le conseguenze della terapia malarica dovrebbero essenzialmente essere ascritte ad una generale « elevazione di funzione » dell'organismo, di cui sarebbe manifestazione parziale l'attivazione (aspecifica) della fiacca capacità formatrice di anticorpi; e accanto a questa forse giocherebbe una parte (alcuni autori l'ammettono) il danneggiamento dei vasi conseguente all'infezione malarica, per cui il sistema nervoso verrebbe reso accessibile alle sostanze immunitarie e al medicamento chemioterapico.

Tutto questo che ho riferito credo sia l'essenziale che a tutt'oggi è stato osservato ed elaborato intorno al quadro ematico dei paralitici sia in condizioni ordinarie sia in rapporto al trattamento malarico ma mentre sembrami, che i dati dirò bruti di osservazione si debbano accettare in quanto con poche varianti restano nella loro parte essenziale da tutti i ricercatori confermati con uguale sicurezza non possono esserne accettate le spiegazioni che spesso troppo risentono del subiettivismo interpetrativo mosso dalla simpatia maggiore o minore per questa o per quella concezione ipotetica sul valore e sulla funzione dei vari sistemi leucocitari.

Riepilogando dalla mia osservazione si possono trarre queste conclusioni:

1) La linfopenia nei paralitici progressivi è in genere confermata ma essa è presente anche nella cosidetta allucinosi di Plaut.

2) I valori linfocitari alti sono stati riscontrati in due dei tre paralitici, il cui decorso è stato beneficamente influenzato dal trattamento malarico.

3) I valori linfocitari durante l'attacco malarico nei paralitici si sono di poco modificati.

4) I valori linfocitari dopo superata l'infezione malarica sono aumentati in due paralitici influenzati beneficamente dal trattamento malarico.

5) Una monocitosi si riscontra in tutti i paralitici e allucinati di Plaut.

6) Il valore monocitario non subisce modificazioni degne di nota durante l'attacco malarico.

7) Il valore monocitario ora sale ora discende dopo superata l'infezione malarica; nei tre paralitici influenzati beneficamente dal trattamento malarico è rilevantemente diminuito.

8) Il valore granulocitario è quasi generalmente basso specie nei tre paralitici beneficamente influenzati.

9) È quasi costante il reperto delle cosidette cellule d'irritazione.

10) È quasi costànte il reperto di emoistioblasti o cellule di Ferrata.

La linfopenia costatata da me conferma il reperto dei precedenti autori, fatta eccezione da quello del Sebastiani, che riscontra una linfocitosi, ma siccome quest'autore non fa menzione dei monociti io penso che nel computo dei linfociti includa gli elementi monocitari; il mio reperto di una monocitosi trova pure riscontro nei reperti di altri autori; a diversità di questi, fatta eccezione da Sebastiani, io ho trovato il valore dei neutrofili basso.

Quale può essere la causa della linfopenia? non mi sento nè di aderire alla teoria di Bergel nè a quella di Skalweit nè di dissentire da esse in quanto

trattandosi più che tutto di ipotesi mi mancano dati sufficienti per basare su questi un particolare orientamento.

Se si tiene tuttavia presente che nei paralitici havvi nei tessuti, nel nervoso in ispecie, un infiltramento forte e diffuso di cellule della serie linfocitaria e se si tien conto che il quadro ematologico rappresenta la resultante degli scambi cellulari fra tessuti e sangue si potrebbe forse ammettere che sul valore linfocitario ematico possa giocare il grande consumo diremo così di cellule linfocitarie dipendente dalla formazione di manicotti cellulari caratteristici dell'infezione luetica e della meningo encefalitica in ispecie. Ho avuto luogo di esaminare per la cortesia del Dott. Paoli numerosi preparati di corteccia e di gangli della base del caso 2° (morto dopo 7 mesi dalla cura) che dopo il trattamento presentò una spiccata linfopenia fino al decesso e ho potuto costatare enormi infiltrati specie linfocitari intorno ai vasi di tutti i calibri e un forte infiltramento plasmatocitario intorno ai capillari. Non so quindi se la linfopenia si possa addurre come documento probativo della scarsa difesa del paralitico o se si possa ad essa dare un significato diverso e forse quello da me qui accennato in linea prudentemente ipotetica.

La monocitosi, la presenza delle cosidette cellule di irritazione, la presenza degli emoistioblasti può forse rinquadrarsi sotto un unico fenomeno e cioè lo stato di stimolazione del sistema reticolo endoteliale. I monociti, il terzo elemento del sangue, riconoscono come tessuto matrice il cosiddetto tessuto ematopoietico diffuso, che è il sistema emoistiocitario identificantesi col sistema reticolo endoteliale; le cellule cosiddette da irritazione sono da considerarsi come appartenenti alla serie monocitica, l'aumento quindi dei monociti, la presenza dei monociti in fase irritativa ci segnalano uno stato di risentimento del sistema ematopoietico diffuso, e anche la penetrazione in circolo di cellule madri della serie monocitica mi confermano in quest'ordine d'idee. E mi pare che questo concetto sia appoggiato da Pasini (11) che parlando dei fenomeni immunitari della sifilide dice: « non è ben conosciuto e dimostrabile il meccanismo della sensibilità e delle reazioni istiogene allergiche. Fra le teorie che danno importanza prevalente difensiva alla reazione linfocitaria o ad una linfocitosi obbligata per parte degli elementi del s. r. e., la ricerca anatomica sperimentale sulle produzioni allergiche dimostra, senza peraltro poterne ancora precisare il valore, una grande partecipazione degli elementi di detto sistema reticolo endoteliale ».

La neutrofilopenia, che secondo il concetto di W. Schilling indicherebbe pochezza della lotta dell'organismo contro il germe, mi lascia ancor più titubante nel tentare di essa una interpetrazione.

Ma tanto di questa come delle altre caratteristiche ematologiche del paralitico io non so decidermi a seguire le ipotesi interpetrative degli altri autori nè qualunque altra, che tragga la sua origine dall'ammissione di un nesso fra l'emogramma e l'infezione spirochetica per la ragione che ora espongo a conclusione generale di questa mia nota.

(11) Riforma Medica. 1927, p. 111.

Il paralitico generale, dice Specht, per tutto il complesso sintomatologico della morte fa supporre una causa vegetativa in tutte le sue particolarità, cosicchè resta facile interpetrare il decorso cronico e la patogenesi del deperimento corporeo terminale spesso accompagnato a manifestazioni del tutto opposte come marasma e aumento del grasso. La morte è dovuta alla lesione del centro vegetativo e non a quella della corteccia ed è alla più fina istopatologia del cervello intermedio col grigio pericavitario in un colla osservazione clinica che spettano i compiti più importanti per il chiarimento della fisio-patologia della paralisi. Ed infatti con costanza ed intensità sorprendente il paralitico mostra lesioni gravi delle sedi centrali del sistema neurovegetativo, anzi qualche volta più gravi quelle intermedio cefaliche che non quelle neopalliali. Ora è troppo noto perchè io v'insista che sulla formula leucocitaria ha influenza suprema l'equilibrio neurovegetativo e allora io mi domando: i particolari emogrammi del paralitico dobbiamo considerarli un *parallelo* della infezione luetica, una resultante delle due forze in lotta — organismo e germe — oppure quegli emogrammi sono solo o precipuamente espressione del grave e profondo turbamento dell'equilibrio neurovegetativo sempre presente nel paralitico?

Certo è logico pensarlo ed è veramente da meravigliarsi che i ricercatori precedenti non abbiano messo in campo una tale ipotesi se non altro per scartarla dopo averla discussa.

Lucca, maggio 1927.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. VITTORIO ASCOLI

La prova della tetracloro fenolftaleina con speciale riguardo alle alterazioni dell'apparato reticolo endoteliale e alla malaria

per il dott. FRANCESCO TONIETTI, aiuto vol.

Per quanto numerosissime siano le esperienze che dimostrano come la tetraclorofenolftaleina introdotta per via endovenosa nell'organismo umano viene ad essere ritenuta per un tempo più lungo nel sangue degli epato-pazienti (prova di Rosenthal) in confronto di quello che si verifica nel soggetto normale, pure non è ancora risolta la questione se esclusivamente nell'alterazione della cellula epatica si debba ricercare la causa della ritardata eliminazione.

È certo che, per unanime conferma (Reiche, Bauer, Adler, Schellong, ecc.), nelle gravi lesioni parenchimatose diffuse del fegato si hanno i risultati più fortemente positivi, cioè una maggiore e più durevole ritenzione di tetraclorofenolftaleina nel sangue. Però non è detto che il risultato fortemente positivo

si ottenga solamente nelle lesioni diffuse del parenchima epatico come sostenevano Faltischek e Crasso. In molti casi di lesioni epatiche a focolaio, specie nelle metastasi di neoplasmi, la prova può essere intensamente positiva come si osserva nelle malattie diffuse del fegato (Merklen, Wolf e altri).

Lo stesso Rosenthal si domandò se la ritenzione della sostanza colorante potesse essere in stretto rapporto con la quantità di parenchima epatico funzionante (lesioni a focolaio). Egli sperimentalmente dimostrò che dopo l'escissione di parte del fegato la prova non diveniva positiva, e che dopo l'asportazione totale del fegato non si aveva che una ritenzione del 13 % della sostanza iniettata.

Anche più evidente è il rapporto tra ritenzione della tetraclorofenolftaleina e stasi biliare.

In casi di recente chiusura del coledoco, nei quali non si erano potute stabilire gravi lesioni del parenchima, la prova diede generalmente risultati fortemente positivi, e ciò, secondo Reiche, perchè essendo impedita la fuoriuscita della sostanza colorante dal sistema biliare, questa viene ritenuta nelle vie biliari e nel sangue.

Anche le osservazioni sperimentali fatte sugli animali parlano in questo senso. Per esempio Walters lega il dotto coledoco a cani e la prova diviene positiva, e si intensifica parallelamente all'aumentare dell'ittero. Se dopo qualche tempo si toglie l'ostacolo al deflusso della bile con la scomparsa dell'ittero anche la prova diviene negativa. Da ciò si deduce che la stasi biliare ha molta importanza nel determinare la positività della reazione.

Anche Bauer ammette che nel massimo numero di casi la ritenzione del colore dipende principalmente dall'intensità dell'ittero, sia questo manifesto sia latente.

Però Schellong e Athanasiu studiarono contemporaneamente la bilirubinemia, urobilinogenuria e ritenzione di tetracloro e notarono che non esiste un parallelismo nell'eliminazione di queste sostanze.

Questi autori ammettono che il fenomeno è complesso, e che mentre si può avere prova di Rosenthal positiva anche con ricambio biliare normale, così pure si può verificare il contrario.

Tutte queste interessanti esperienze se ci dimostrano che esiste un rapporto tra ritenzione della sostanza colorante, lesioni della cellula epatica, e stasi biliare non ci permettono senz'altro di concludere che il risultato della prova sia in relazione soltanto colla capacità di assunzione e di escrezione della cellula epatica, come si tende a pensare oggigiorno dalla maggioranza degli autori.

È giustificata l'ipotesi che esistano fattori estranei alla cellula epatica, i quali possono influenzare la ritenzione di queste sostanze. Noi sappiamo come nel fegato e in altri organi esistano gruppi cellulari, i quali dimostrano la particolare proprietà di assumere nel loro protoplasma sostanze eterogenee all'organismo (micelle colloidali, granuli di pigmento, di sostanze coloranti, ecc.). Questa funzione, come è noto, è particolarmente esercitata dalle cel-

lule dell'apparato reticolo endoteliale (funzione granulopessica). Molti autori, che si sono occupati della prova di Rosenthal, si sono rivolti la domanda se il ritardo della eliminazione della sostanza colorante possa essere influenzata da questo sistema; ciò nonostante non hanno negato il valore pratico alla prova come saggio di funzionalità epatica e non si sono occupati di studiare il problema da questo punto di vista.

Esistono poche ricerche in proposito.

Reiman, Adler ed Edel hanno dimostrato per mezzo di ricerche con dialisi e diffusione che la tetracloro si comporta nelle vie sanguigne come una vera sostanza colloidale colorante acida e ritengono che l'apparato reticolo-endoteliale debba avere una particolare importanza nell'assorbimento della tetracloro-fenolftaleina.

Saxl e Donath trovarono che la tetracloro iniettata per via endovenosa nell'uomo scompariva più lentamente che di norma dal sangue dopo il bloccaggio del sistema reticolo-endoteliale con l'elettrocollargolo.

Dalle ricerche di Schellong e Eisler risulta che la tetracloro iniettata per via endovenosa nei conigli dopo il blocco del sistema reticolo-endoteliale scomparisce dopo tempo più lungo del normale. Inoltre più forte era il blocco prodotto e più notevole era il ritardo. Nel controllo istologico non trovarono nelle cellule epatiche alcuna infiltrazione della sostanza usata per il bloccaggio, tanto che non si può pensare che il ritardo nell'eliminazione sia prodotto da una lesione della cellula epatica. Gli stessi autori dimostrarono che anche nel coniglio dopo l'estirpazione della milza, e dopo un periodo nel quale era certamente scomparsa l'azione dello *schok* operatorio, la ritenzione del colore era prolungata oltre il normale. Invece, dopo alcuni mesi dall'operazione, la prova ritornava normale. Gli autori ammettono che queste ricerche dimostrino la compartecipazione del sistema reticolo-endoteliale e come la funzione di questo sistema, dopo il bloccaggio o l'estirpazione della milza, venga a essere limitata a tal punto da avere una ritenzione del colore di intensità così notevole, come solo si osserva nelle più gravi lesioni del parenchima epatico.

Si deve inoltre ammettere con Mollendorf che le sostanze coloranti difficilmente diffusibili — a questo gruppo appartiene la tetraclorofenolftaleina — sono fagocitate dalle cellule del sistema reticolo-endoteliale divenute insufficienti, più lentamente che di norma, e perciò sono per un tempo più lungo dimostrabili nel sangue.

A questo punto sorge chiara la domanda se queste osservazioni possano avere un riscontro nella patologia umana, e se in alcune malattie si possa parlare di una insufficienza del sistema reticolo-endoteliale.

Noi crediamo che dopo le ricerche di Domagk, Oeller, Paschkis, Siegmund, si possa senza dubbio ritenere dimostrato che specie nelle malattie infettive e tossiche si abbia una forte compartecipazione dell'apparato reticolo endoteliale nella formazione di anticorpi e nella fagocitosi. Da ciò i danni che questo sistema cellulare di difesa risente nelle infezioni, danni che trovano una delle loro espressioni nella diminuzione della funzione granulo-pessica.

Su questo principio sono basati i comuni mezzi di indagine per il saggio del sistema reticolo-endoteliale (metodo delle gocce di grasso di Saxl Donath, metodo del rosso congo di Adler e Reimann).

Nelle malattie infettive si può dunque parlare di una disfunzione del sistema reticolo-endoteliale ed in ciò potrebbe trovare spiegazione il fenomeno rilevato da tutti gli autori, che cioè *nelle malattie infettive acute, nel maggior numero di casi, la prova di Rosenthal dà risultato positivo*. Reiche, che ha eseguito le sue ricerche su di un gran numero di casi ci fornisce i seguenti dati: in 21 su 25 casi di polmonite ebbe Rosenthal positiva. In 5 casi di tifo ebbe il medesimo risultato, ed anche in 10 su 11 casi di scarlattina.

Anche Reiman, Adler e Edel osservarono nelle stesse malattie e anche in malati di eresipela e di pleurite acuta una ritenzione di colore notevolmente intensa, come si osserva nelle gravi malattie del fegato. Rilevarono inoltre il fatto di grande importanza che in tali casi non esisteva alcun sintomo che parlasse per una lesione epatica: sopratutto nessuna elevazione della bilirubinemia.

Schellong e Eisler confermarono questi risultati e dimostrarono che non solo nelle malattie infettive acute ma anche nelle malattie a decorso cronico, come la tubercolosi polmonare (anche nel periodo afebbrile) la prova di Rosenthal dà risultato positivo, essendo normale la bilirubinemia e normale l'urobilinuria.

Per quanto nelle malattie infettive acute si possano riscontrare lesioni isto-patologiche della cellula epatica, pure il solo reperto positivo di questa prova non ci autorizza ad ammettere una lesione del parenchima epatico, quando sintomi clinici e le più sensibili prove della funzionalità epatica (bilirubinemia, urobilinogenuria, urobilinuria) lo escludono.

Nonostante che nell'ittero in genere sia costante, come abbiamo detto, la positività della reazione, pure ci colpisce l'osservazione fatta da numerosi autori della particolare intensità della prova nell'ittero salvarsanico, positività che persiste anche per dei mesi dopo la scomparsa dell'ittero. Probabilmente la causa di questo fenomeno si deve ricercare nella compartecipazione del sistema reticolo-endoteliale che Saxl e Donath, e più recentemente Wilensky hanno ammesso in questo processo morboso.

Infine crediamo opportuno fare osservare come in alcuni casi nei quali la lesione epatica risultava certa sia dai sintomi clinici, sia dalle più note prove della funzionalità epatica, la Rosenthal si mantenesse costantemente negativa (Schellong e altri).

Anche questi casi, per quanto poco numerosi, assumono una particolare importanza perchè ci dimostrano come la ritenzione della sostanza colorante non sia sempre in funzione diretta con la lesione della cellula epatica, e inoltre le osservazioni precedenti ci inducono a non attribuire alla prova di Rosenthal una importanza tale da farla ritenere, come gran parte degli autori vorrebbe, all'altezza delle più fini prove della funzionalità della cellula epatica nel senso stretto della parola.

***

Veniamo ora a parlare delle prove da noi eseguite e sui risultati ottenuti.

La sostanza che abbiamo usata per le nostre ricerche è la tetraclorofenolftaleina sodica preparata dalla Ditta Merk, che si trova in commercio sotto il nome di « Cloro tetragnost ». Abbiamo usata la dose di ctg. 35 di tetraclorofenolftaleina sodica disciolta in 5 cc. di acqua bidistillata. Questa soluzione si teneva pronta in fiale sterilizzate.

Tutte le prove sono state eseguite al mattino nel paziente digiuno. Praticammo sempre l'iniezione nelle vene del braccio, introducendo il liquido con la massima lentezza.

Dopo 20' e poi 60-75 e qualche volta dopo 1 ora e 50', si estraevano 6 o 7 cc. di sangue dalle vene dell'altro braccio. Sul siero si praticava la reazione qualitativa col metodo di Kunfi. In un provettino si stratifica il siero leggermente acidificato su una soluzione concentrata di idrato di potassio. La positività della reazione dipende dall'intensità del colore dell'anello che si forma al limite dei due liquidi.

Abbiamo diviso la reazione in (+) debolmente positiva; + nettamente positiva; + + fortemente positiva.

Gli interessanti risultati ottenuti in malattie nelle quali ci è sembrata sufficientemente dimostrata la alterazione del sistema reticolo-endoteliale, alterazione alla quale bisogna, a nostro avviso, attribuire notevole importanza nella estrinsecazione della prova di Rosenthal, ci hanno spinto, per consiglio del nostro Maestro prof. Vittorio Ascoli, a studiare principalmente il comportamento della prova in una malattia come la malaria, in cui le alterazioni del reticolo endoteliale appaiono notevoli, e in cui a tutt'oggi la prova non era mai stata eseguita. Pensiamo anche, e quanto diremo darà appoggio a questa nostra considerazione, che gli studi appena iniziati sulle alterazioni del sistema reticolo-endoteliale e sullo stato funzionale di detto sistema nella malaria potranno avere dalle nostre ricerche un contributo interessante.

Nella tabella che segue diamo i risultati da noi ottenuti sui 16 malati osservati tutti con il metodo sopra descritto.

Abbiamo eseguita la prova in diversi casi nei quali il fegato era da ritenersi integro per controllare, dopo quanto tempo. il preparato Merk nella soluzione e dose da noi usata, venisse ad essere eliminata nei soggetti normali.

I risultati ottenuti sono stati conformi a quelli di altri autori che avevano usato il preparato americano: cioè nei soggetti non malati di fegato la eliminazione avviene in un tempo che va dai 20 ai 60'. Però in genere la tetraclorofenolftaleina scompare dal sangue dopo 40' dall'iniezione nei soggetti normali.

Ci sembra degno di essere notato il comportamento della prova nel paziente affetto da sclerosi a placche: in questo soggetto, come si vede mentre il risultato era negativo dopo 20' dall'iniezione, dopo 60' diveniva leggermente positivo. È questo un interessante fenomeno su cui hanno richia

N.	DIAGNOSI.	Prova di Rosenthal			
		Dopo 20'	Dopo 60'	Dopo 80'	Dopo 110'
1	Sclerosi a placche	Θ	(+)		
2	Sindrome Wilsoniana	Θ	Θ		
3	Cisti di echinococco della milza	(+)			
4	Neoplasma delle vie biliari. Ittero da occlusione	+ +		+ +	
5	Splenomegalia siderotica	+ +		+	
6	Epatosplenomegalia (lue)	+	Θ		
7	Malaria recidivante (terzana maligna) . .	+ +		+	
8	Malaria recidivante (terzana maligna) . .	+ +			+ +
9	Malaria primitiva (terzana benigna) . . .	+ +		+	
10	Malaria recidivante (terzana benigna) . .	+ +		+	
11	Malaria primitiva	+ +		(+)	
12	Malaria cronica recidivante (terzana maligna)	+ +		+	
13	Malaria recidivante (terzana maligna) . .	+ +			+
14	Ittero emolitico congenito familiare (allacciatura dei vasi splenici).	+ +		+	
15	Malaria inoculata (tabe)	+ +		+	+
16	Neoplasma del polmone	+	(+)		

mata l'attenzione anche altri autori come Rosenthal e Kunfi. La causa di ciò non è stata ancor bene stabilita: secondo Kunfi si tratterebbe di un ispessimento del sangue che si verificherebbe dopo l'iniezione della sostanza colorante. Ma questa ipotesi ci sembra poco verosimile, in quanto che non abbiamo nessun dato che ci comprovi le affermazioni del Kunfi. A noi sembra molto più verosimile ammettere che la sostanza colorante venga in un primo tempo fissata da alcuni gruppi cellulari i quali, in un secondo tempo, per ragioni a noi sconosciute, la restituirebbero al sangue e allora ne avverrebbe la eliminazione.

In ciò si potrebbe avere anche la riprova del fatto, cui sopra già abbiamo accennato, che la tetraclorofenolftaleina non venga eliminata subito dalla cellula epatica, ma sia prima fissata da alcuni tessuti, per essere eliminata solo in un secondo tempo.

In un caso di cisti da echinococco della milza avemmo risultato negativo. Risultato intensamente positivo avemmo in un caso di cancro delle vie biliari con grave ittero da occlusione.

In un malato con neoplasma del polmone, avemmo prova debolmente positiva (+) dopo un'ora.

In un'epatosplenomegalia in soggetto luetico dopo un'ora la prova era negativa.

Di grande interesse è stato il caso di splenomegalia che datava da cinque anni in un giovane di 18 anni. Questo malato, all'esame obbiettivo, presentava una milza grossa che raggiungeva l'ombelicale trasversa. In seguito a diagnosi di splenomegalia siderotica fatta dal prof. Vittorio Ascoli, il paziente fu operato di splenectomia. La milza asportata aveva effettivamente i caratteri delle splenomegalie siderotiche e macroscopicamente presentava chiazze disseminate color foglia di tabacco, spesso circondate da un sottile alone emorragico, come quelle su cui Gamna richiamò l'attenzione (noduli di Gamna). All'esame istologico fu confermata la diagnosi. (Il caso è illustrato da Ghiron: *Le malattie del sangue,* 1928, pag. 273).

In questo caso la prova eseguita più di due mesi prima dell'operazione, diede risultato fortemente positivo. Questo risultato ci colpì per la sua intensità, tanto più che non si poteva mettere in relazione con appariscenti lesioni epatiche dimostrabili clinicamente, e che solo si potevano sospettare per il lieve aumento di urobilina nelle urine e del tasso bilirubinico nel sangue.

Dato l'esito infausto dell'operazione, dall'autopsia fu rivelato uno stato cirrotico prevalente nel lobo epatico di destra. Per quanto questa alterazione del fegato possa renderci conto della positività del risultato, pure l'intensità della reazione non ci sembra proporzionata alla lesione del parenchima epatico, tanto più quando sappiamo che anche nelle cirrosi atrofiche la prova può dare risultato negativo specialmente in quelle forme nelle quali sono molto numerosi i focolai di rigenerazione, come era appunto nel caso preso in esame.

Se non si può escludere l'influenza delle lesioni epatiche sulla ritenzione della tetraclorofenolftaleina, non si può negare la notevole importanza che le gravi alterazioni della milza, che colpivano prevalentemente gli elementi di origine mesenchimale devono avere avuto nella ritenzione del colore.

Un'altra osservazione che ci sembra degna di interesse, è quella fatta su di un paziente affetto da ittero emolitico congenito familiare che venne operato di allacciatura dei vasi del peduncolo della milza. In questo paziente non fu possibile fare l'osservazione prima dell'operazione. Ma dalla letteratura non ci risulta che nell'ittero emolitico si abbia Rosenthal positiva. La prova eseguita fu anche in questo caso chiaramente ed intensamente positiva.

Senza voler trarre da ciò delle prove conclusive, pure ci sembra logico pensare che la ritenzione della sostanza colorante, più che al processo morboso, da cui era affetto il paziente, si debba attribuire all'esclusione della milza e alla conseguente notevole riduzione del sistema reticolo-endoteliale. A questo proposito si possono richiamare le esperienze fatte sull'animale da Schellong e Eisler, i quali, come abbiamo visto, notarono la prova positiva in animali smilzati da poco tempo, e interpretarono il ritardo dovuto alla subìta riduzione del sistema reticolo endoteliale.

Nei diversi casi di malaria esaminati la prova, senza eccezione, ha dato risultati fortemente positivi, tanto che in alcuni di questi dopo un'ora e cin-

quanta la ritenzione era ancora positiva. Le prove sono state eseguite sia in casi di malaria primitiva, sia cronica, e in un caso di malaria inoculata. Collateralmente è stata studiata anche la funzionalità epatica con le comuni prove usate nella Clinica.

La prova di Rosenthal nei casi di malaria in atto, fu sempre eseguita nei periodi di apiressia fra un accesso febbrile e l'altro. Anche in questi casi, per quanto siano ben note le alterazioni che la malaria produce nel parenchima epatico, pure la costanza e l'intensità della reazione, che non trova riscontro forse in nessun'altra malattia del fegato, anche delle più gravi, ci fa verosimilmente supporre, come anche in questa malattia, oltre la lieve disfunzione della cellula epatica, siano principalmente le gravi alterazioni del sistema reticolo endoteliale che debbono avere un notevole influsso sul risultato positivo della prova.

È noto, difatti, come nella malaria il sistema reticolo endoteliale sia gravemente compromesso. Ne abbiamo una palese dimostrazione nel notevole aumento di monociti (fino 30 %) che si rinvengono nel sangue circolante durante l'accesso febbrile, e specialmente nei periodi intervallari fra un accesso e l'altro.

Dal nostro punto di vista interessa particolarmente l'attività fagocitaria di tutto il sistema, sia verso il parassita malarico, sia verso i prodotti del ricambio di questo (pigmento). Dal quadro anatomo-patologico della malaria acuta e cronica risulta che in tutti gli organi la lesione colpisce principalmente il reticolo endoteliale. In esso si osserva un enorme accumulo di globuli rossi parassitiferi più o meno in via di disfacimento, parassiti isolati, ed una grande quantità di pigmento sotto forma di granuli.

Se si pensa all'importanza che ha tutto l'apparato reticolo endoteliale ed anche l'apparato endoteliale dei vasi nell'immagazzinamento dei parassiti e dei prodotti da questi derivanti, ci si rende subito conto dell'opportunità di considerare la malaria come una malattia nella quale il sistema reticolo endoteliale è profondamente alterato (Dionisi).

Anche di un altro fatto ci si può rendere conto: della difesa cioè, per lo meno temporanea, esercitata dall'apparato reticolo endoteliale contro i danni che sarebbero provocati nei parenchimi, se la fagocitosi dei parassiti e dei loro prodotti non avvenisse per opera di questo apparato.

Questa difesa a favore del tessuto parenchimale che anche con proprio danno l'apparato reticolo endoteliale viene ad esercitare, procura un vero e reale blocco e cioè una vera e propria soppressione funzionale, anche se parziale e temporanea, del sistema reticolo endoteliale. È verosimile quindi l'ammettere che una sostanza estranea inoculata in questo momento nell'organismo, non possa venire fissata, per essere poi eliminata dalle cellule a questa funzione adibite; e che quindi la si ritrovi liberamente circolante nella corrente sanguigna.

Con questo meccanismo noi crediamo si possa interpretare la costante ed intensa positività della prova di Rosenthal che abbiamo osservata nei nostri pazienti.

Non sono prive di interesse le osservazioni da noi fatte su diversi casi di malaria primitiva e in un caso di malaria inoculata, casi nei quali si poteva escludere che potessero esistere precedenti alterazioni del parenchima epatico da infezioni pregresse.

Concludendo, tre sono le cause determinanti la positività della prova di Rosenthal:

1) la stasi biliare;

2) la lesione della cellula epatica;

3) la lesione del sistema reticolo-endoteliale.

Certamente questi fattori, specie gli ultimi due, possono agire contemporaneamente, ma con le conoscenze che abbiamo oggi giorno, sarebbe clinicamente impossibile distinguere se si tratti di lesione della cellula epatica o del sistema reticolo endoteliale.

La intensità della prova di Rosenthal più che darci la misura della gravità della lesione di uno dei due sistemi, dipenderà dalla contemporanea partecipazione o no dei due sistemi sopradetti.

Quando si hanno contemporaneamente lesioni della cellula epatica e del sistema reticolo-endoteliale si avranno le massime ritenzioni della tetraclorofenolftaleina nel siero di sangue, come i casi di malaria soprariferiti ci vengono a dimostrare.

La prova di Rosenthal non deve essere ritenuta, secondo noi, unicamente una prova di funzionalità del fegato, come in pratica oggi si vuole dalla maggior parte degli autori: ma piuttosto una prova di funzionalità del sistema epato-lienale.

LAVORI CITATI.

1) Rosenthal S. M. Journ. of the Amer. med. ass., 79, 2151, 1922: rifer. Kongresszentralblatt, 27, 258, 1923.
2) Reiche. Med. Klin., pag. 291, 1926; Klin. Woch., pag. 112, 1926.
3) Reihan. Adler e Edel. Med. Klin., pag. 1253, 1926.
4) Paschkis. Zeisch. f. d. fes. exper. Med., 52, p. 237, 1927.
5) Schellong. Med. Klin., p. 1711, 1926.
6) Schellong e Eisler. Zeischr. f. d. ges. exp. Med., 58, p. 737, 1928.
7) Kunfi. Klin. Woch., p. 1753, 1924.
8) Dionisi. *Anatomia patologica della malaria.* Appunti raccolti da Lazzaro e Zappalà. Ed. Ferri, Roma, 1927.
9) M. Ghiron. *Le malattie del sangue.* Pozzi, 1928.
10) Re. Policlinico, Sez. Med., 1926.
11) Schittenhelm. *Physiologie des reticuloendothelialen System.* Handbuch der Krankheiten des Blutes, Berlin, 1925.
12) Saxl e Donath. Wien. Arch. f. inn. Med., 13, 7, 1927.
13) Faltischek e Krasso. Wien. Klin. Woch., p. 586, 1927.
14) Adler e Strauss. Zeischr. f. d. ges. exper. Med., 44, 1925.
15) Wilensky. Ibid., 54, 257, 1927.
16) Walters. Cit. nel Kongres. Zentralbl., 38, 716, 1925.

Roma, 1928 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXV Roma, 1° Novembre 1928 Vol. XXXV-M (fasc. 11)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal sen. prof. G. B. QUEIROLO

Sulla presenza di spirochete nella gangrena polmonare

Dott. RAFFAELLO MENASCI, assistente.

Già nelle opere di Morgagni, di Boerhaave, di Van Swieten, di Stol e di altri autori si hanno notizie abbastanza complete sui processi gangrenosi del polmone.

Bayle (1810), sotto il nome di tisi ulcerosa, ne fa un quadro più minuto e distinto; Laennec (1818) ci lascia in modo esatto la descrizione semeiotica e clinica della gangrena; Wirchow (1846) inizia lo studio della malattia dal lato etiologico e patogenetico, studio che è ripreso in seguito principalmente da Fischer, da Leyden e Jaffè, più tardi da Veillon e Zuber e, ancor più di recente, da Bezançon e Ecthegoin e da altri Autori, specialmente stranieri.

Fino a poco tempo fa il processo di necrosi del tessuto polmonare, accompagnato o seguito da fermentazione putrida, è stato attribuito alla azione dei più svariati germi e, fra questi, agli anaerobi è stata riconosciuta la massima importanza (Veillon e Zuber).

Precedenti Autori, quali Leyden e Jaffè, riferirono la malattia al « Leptotrix pulmonalis », varietà del « Leptotrix buccalis » e ad alcuni spirilli fini e mobili; Kannemberg all'azione di infusori ciliati che descrisse col nome di

« monas lens o cercomonas »; Friedreich ed altri a muffe del genere « Aspergillus ».

Bonome, su otto casi di gangrena polmonare trovò in cinque di essi lo « staphylococcus pyogenes albus » ed in tre l' « aureus » e riprodusse negli animali, inoculati con cultura pura di tali germi, alterazioni anatomo-patologiche quali si osservano nella gangrena umana; Hirschler e Terray considerarono un micrococco l'agente specifico della malattia, perchè iniettato nel polmone di animali provocava la formazione di focolai di gangrena; Kissling, infine, recentemente, ha incriminato lo « streptococcus putridus di Schottmüller ».

Diversi Autori (Babès fra gli altri) hanno descritto microbi saprogeni vari, associati a stafilococchi, streptococchi e pneumococchi, di un tipo speciale viventi nelle nostre cavità naturali, sì che la gangrena polmonare è stata ritenuta conseguenza di una infezione polibatterica.

Finalmente nel 1898, Veillon e Zuber dimostrarono l'importanza dei germi anaerobi nella formazione dei processi gangrenosi.

Essi vennero alla conclusione che nella gangrena polmonare non esiste una flora batterica speciale, sibbene una molto ricca e varia.

Di questa i germi più frequenti sono rappresentati:

dal « bacillus ramosus » che Guillemot più tardi (1899), incolpava essere la causa della gangrena, poichè la parte periferica del focolaio gangrenoso era occupata da questa sola specie di batteri, mentre la parte centrale dai più svariati anaerobi come il « bacillus gracilis », il « micrococcus foetidus » insieme con un numero infinito di germi appartenenti alle più diverse specie di cocchi;

dal « bacillus serpens » (Veillon e Zuber);

dal « bacillus fundiliformis » (J. Hallé);

dal « bacillus perfringens » (Veillon);

dal « micrococcus foetidus » (Veillon);

dallo « streptococcus parvulus » (Veillon e Zuber) e da altri batteri.

Gli stessi AA. dimostrarono ancora che tali germi, opportunamente coltivati su speciali terreni (gelosio) ed iniettati negli animali, sono capaci di provocare la formazione di ascessi gangrenosi che possono riuscire anche mortali e che la riproduzione degli ascessi riesce molto più facile se questi germi (« b. perfringens », « b. sporogenes », « b. histolyticus », « b. oedematiens », « proteus », ecc.) si uniscono in simbiosi fra di loro, come di recente è risultato pure dalle ricerche *in vivo* di Weimberg e Guisburg (1925).

All'azione precipua dei germi anaerobi, dunque, fino a questi ultimi anni è stata attribuita la causa dei processi putridi e gangrenosi del polmone.

Alla presenza di spirochete nell'espettorato, come era già stato notato da Leyden e Jaffè, non è stato dato eccessivo valore.

Tale quesito oggi di nuovo si ripresenta, dopochè Perrin, nel 1914, comunicò alla Societé Médicale des Hôpitaux di Parigi la guarigione di un suo ammalato affetto da gangrena polmonare con presenza di spirochete nell'espettorato, trattato con l'arsenoterapia.

Nonostante che da allora casi simili siano stati descritti, molti non tendono ad ammettere ancora l'importanza delle spirochete nella etiologia e nella patogenesi della gangrena polmonare e ciò tanto più in quanto è noto che questi parassiti sovente mancano.

A tener vivo il dibattito contribuisce molto l'esistenza di una profonda disparità di opinioni sulla classificazione biologica della spirocheta stessa, il che dipende principalmente dal fatto che non possediamo dati sufficienti per la identificazione esatta delle varie spirochete nei loro caratteri sia morfologici che culturali e sopratutto circa la loro azione patogena.

La questione può essere in breve così riassunta: da alcuni si ritiene che la gangrena polmonare sia dovuta, in un certo numero di casi, alla simbiosi fuso spirillare di Vincent e che la spirocheta trovata nell'espettorato della gangrena sia identica a quella descritta da Vincent nell'angina pseudomembranosa necrotica, mentre altri pensano che il « bacillus fusiformis » non sia affatto costante in questa malattia e che la spirocheta della gangrena polmonare sia diversa per molti caratteri tanto da quella descritta da Vincent che dalle spirochete ospiti abituali della bocca e dei denti.

La spirocheta della gangrena polmonare si riavvicinerebbe piuttosto a quella che Castellani, fin del 1906, ha descritto a Ceylon nella bronchite emorragica sotto il nome di « spirochaeta bronchialis » (Bezançon).

*
* *

Bezançon, al Congresso di Nancy (1925), ha difeso strenuamente con De Jong e Etchegoin l'importanza delle spirochete nella etiologia della gangrena polmonare, enunciando anche le particolari condizioni che permettono di mettere meglio in evidenza le spirochete stesse, di classificarle e di differenziarle dagli altri germi simili.

Tecnica. — Secondo questo Autore, l'esame batteriologico dello sputo, previa disinfezione della bocca con acqua iodata e poi con acqua tiepida, deve essere praticato entro uno spazio di tempo compreso fra i 30-40 minuti, altrimenti la ricerca diverrebbe meno agevole per la lisi delle spirochete.

La ricerca delle spirochete nell'espettorato è preferibile sia eseguita con questa particolare tecnica: una piccola parte dell'espettorato, posto in un tubo contenente 10 cc. di acqua distillata e sterilizzata e agitato piuttosto a lungo, è messo nella stufa a 29° per un periodo di tempo variabile fra i 15 ed i 20 minuti.

Prelevato per capillarità il liquido di superficie, si stendono alcune goccie di esso su un vetrino ben pulito, si fissa con alcool-etere e si eseguisce la colorazione di Loeffler o quella di Fontana-Tribondeau della impregnazione al nitrato di argento.

Su tale liquido si può praticare anche l'esame ultramicroscopico.

Valendosi di questa tecnica, Bezançon e Etchegoin hanno potuto isolare, sette volte su undici negli espettorati, una spirochete e due volte sole hanno riscontrato la presenza del bacillo fusiforme.

Sergent e Bordet consigliano inoltre di praticare la ricerca delle spirochete sui piccoli frustoli di tessuto gangrenoso che viene emesso insieme con l'espettorato, poichè ivi la presenza di tali parassiti è più evidente.

Migliore colorazione sarebbe quella col violetto di genziana fenicato, applicato a caldo (Schlossmann); infatti il metodo di Fontana-Tribondeau colora solo le spirochete e non i fusiformi, sebbene abbia il vantaggio di mettere in evidenza tutti questi parassiti, specialmente le forme molto corte (Gaté e Billa).

Classificazione e differenziazione delle spirochete. — Delamare fa una classifica provvisoria, come egli stesso afferma, delle spirochete bronchiali in due gruppi: nel primo pone le spirochete che si riscontrano nelle emottisi e nell'idrotorace non tubercolare: Spirochaeta di S. Ribierre e Kermogant, difficilmente coltivabile, mobile, lunga da 14 a 16 μ; nel secondo, quelle dei *denti*, della *bocca*, *l'intermedia*. quella di Vincent e la « *bronchialis* » di Castellani.

Bezançon avvicina la spirocheta della gangrena polmonare a quella di Castellani e nega un rapporto di identità con quella di Vincent.

Da questa si differenzierebbe per i seguenti caratteri e cioè: per la sua media grossezza (da 0.40 a 0.50 μ di spessore), per la sua lunghezza (8-10 μ); per le estremità arrotondate e non affilate; per i giri di spirale poco fitti e poco profondi; per la grandissima rapidità di movimenti ondulatori all'ultramicroscopio; per la presenza di granulazioni e per la mancanza di una membrana propria.

Fra la spirocheta della gangrena polmonare e quella di Vincent esisterebbero, secondo Bezançon, altri caratteri differenziali rappresentati dal loro modo di coltura: infatti su siero normale di cavallo, diluito al 1/5, in una soluzione di cloruro di sodio all'8.5 ‰, l'autore sopraricordato avrebbe ottenuto colture che sono rimaste viventi per 21 giorni a 29° e per 11 a 37°, ciò che non si ottiene con la spirocheta di Vincent, nè per quella dei denti, nè per quella degli spirilli, appartenenti ad una specie intermedia fra la « buccalis » e la « bronchialis », che si riscontrano negli sputi delle emottisi tubercolari e che si coltivano riccamente su siero di cavallo diluito all'1/5 addizionato con acqua peptonata al 3 ‰. (Bezançon e Etchegoin).

Tali caratteri, per questi Autori, sarebbero pure sufficienti a differenziare la spirocheta della gangrena polmonare da quelle della bocca e da quelle delle cavità nasali.

Tutte e due queste spirochete sarebbero più piccole: inoltre quella dei denti sarebbe meno lunga di quella « bronchialis », meno larga ed avrebbe delle spirali più fitte; quella « buccalis » avrebbe il suo corpo trasparente e limitato da due tratti brillanti.

Caratteri della spirocheta « bronchialis » sarebbero quelli di una minore larghezza, di avere estremità arrotondate, di possedere movimenti più vivi ed un decorso rettilineo e non interciso.

Contrariamente a Bezançon, Vincent afferma che le spirochete degli sputi

e delle lesioni polmonari gangrenose posseggono caratteri (morfologia, motilità, spessore) identici a quella da lui stesso precedentemente descritta.

Le differenze morfologiche che esistono sarebbero dovute allo sviluppo su tessuti diversi. La spirocheta di Vincent avrebbe anche un aspetto variabilissimo, potendo essere più lunga e più corta, con spirali più o meno regolari. Il numero delle spire e la loro ampiezza sarebbero da mettersi in relazione con lo sviluppo della spirochete stessa (Vincent, Delamare); la sua assenza negli espettorati dipenderebbe da errori di tecnica oppure anche dalla sua estrema variabilità nella stessa giornata.

Altra prova di identità della spirochete della gangrena polmonare con quella di Vincent sarebbe la sua frequente associazione con il bacillo fusiforme.

Fra i due tipi di spirochete (« bronchialis » e Vincenti) non vi sarebbero infine che differenze di affinità cromofila: il violetto di genziana, il bleu di metilene e il liquido di Ziehl, puro o diluito, colorerebbero male la spirochete della gangrena, non così quella di Vincent.

Tali differenze sarebbero insufficienti per fare considerare le due specie di spirochete come due specie distinte; così dicasi per le differenze di motilità (lunghezza, spessore, arseno-resistenza, ecc.).

Inefficaci, perchè artificiosi, sarebbero tutti quei metodi proposti per l'identificazione morfologica delle spirochete, quale quello di Froilano de Mello e De Andrade, cioè il quoziente ottenuto dividendo la lunghezza media di cento spirochete per il numero medio dei loro giri di spire; metodo questo, che se è più preciso di quello della misurazione della sola lunghezza delle spire (Etchegoin), presenta l'inconveniente teorico di fare astrazione dalla curvatura dei giri di spirale e quello di stabilire, in media, la misura della lunghezza di ciascuno di esso (Delamare, Bacigalupo, Vincent).

Etiologia e patogenesi. — I principali attuali sostenitori della origine spirochetica della gangrena polmonare sono costretti tuttavia ad ammettere che, se in un certo numero dei casi, questa è dovuta all'azione combinata delle spirochete coi germi anaerobi tipo Veillon, vi sono casi di gangrena senza spirochete e delle gangrene senza bacilli fusiformi.

Vincent invece afferma che, nelle forme spirochetiche, la gangrena polmonare è sotto le dipendenze di una infezione polimicrobica determinata dall'associazione del bacillo fusiforme con la spirocheta Vincent e con lo streptococco ed alla quale si aggiungono un gran numero di germi anaerobi e di spirochete varie.

Questi germi sono rappresentati:

1) dalle spirochete abituali della bocca e prima di tutto da quella dei denti, coltivabile in siero diluito (Noguchi) e non diluito (Ungermann);

2) dai bacilli e cocchi anaerobi descritti da Veillon e Zuber, Rist, Guillemot, Hallé, di cui più sopra abbiamo fatto ricordo;

3) dalla maggior parte dei microbi patogeni che vivono nella cavità nasobuccale (stafilococchi, bacillo di Pfeiffer, micrococcus catarralis, enterococco, ecc.);

4) dal bacillo fusiforme nelle sue varietà « maior » e « minor », costantemente presente (Buday, Küster, Mironesco, Delamare, ecc.), che, date le sue qualità di germe strettamente anaerobio, vegeta al centro delle lesioni mentre la spirochete, meno anaerobio, si moltiplica abbondantemente alla periferia in vicinanza delle regioni aereate.

Per tali fatti Vincent pensa che la spirocheta non può essere considerata l'agente esclusivo e specifico della gangrena polmonare, e neppure l'agente primitivo per la semplice ragione che esiste un numero elevato di gangrene in cui non si riscontra alcuna specie di spirochete sia negli sputi che nei pezzi anatomici (un caso su 4 dei suoi studiati).

Nega inoltre la lisi delle spirochete per spiegare la loro assenza negli sputi, poichè questi parassiti restano colorati per più giorni negli sputi abbandonati alla temperatura di laboratorio.

Dello stesso avviso di Vincent è Sergent, al quale sembra difficile identificare le spirochete unicamente dalla loro morfologia.

Ciò risulta anche dalle ricerche di Sanarelli il quale recentemente ha dimostrato che gli stessi bacilli fusiformi non sono che spirochete le quali, sotto influenze diverse (azione esercitata dal metabolismo dei batteri associati, contatto prolungato con l'ossigeno atmosferico ed altre cause), hanno perduto, completamente o in parte, le loro proprietà caratteristiche di effettuare una torsione completa e multipla sul loro asse.

Inoltre Sergent afferma che non saprebbe basare una diagnosi clinica dalla loro ricerca nell'espettorato, tanto più che mancano di sovente.

Le spirochete, se non sono la causa della gangrena, possono prepararla creando delle bronco-alveoliti ulcerose e durevoli sulle quali si impianterebbero le infezioni secondarie e particolarmente gli anaerobi.

S. Rona ha confermato in due casi nel tessuto necrotico che la gangrena polmonare è dovuta agli stessi bacilli e spirochete che si trovano nell'angina di Vincent e che il bacillo fusiforme può trovarsi in masse considerevoli.

Le osservazioni di questo Autore sono state riconosciute esatte da Feldmann, Kuster, Delamare, Franchini, Schlossmann ed altri.

Pilot J. e Davis D. I. su 37 casi di gangrena polmonare hanno sempre trovato presente il bacillus fusiformis, quasi sempre lo streptococco e la spirochete constatata quella di Vincent, mentre in 4 casi su 16 autopsie mai hanno trovato spirochete.

Gli Autori Americani non inclinano verso la ipotesi di Bezançon di una spirochete particolare e specifica, ma verso quelle di Vincent e ritengono che le spirochete che Bezançon e Etchegoin hanno coltivato probabilmente siano quelle dei denti (spirochaeta macro e micro dentium). (Kline e Berger, Kline e Blankenhorn, Bayer).

Farak ha isolato in un bambino ben quattro varietà di spirochete del tipo Castellani; Delamare, Castex e Repetto la « *buccalis* » e la « *dentium* », mai la « Castellani ».

Buday considera le spirochete trovate nel tessuto necrosato come quelle della cavità buccale (« *dentium* ») e non quella di Vincent.

Gaillard descrive tre casi di gangrena polmonare in cui fu potuto constatare l'assenza dei bacilli anaerobi e la presenza di numerosi spirilli, differenti nella loro morfologia da quelli che normalmente vivono nella bocca. Tale reperto porterebbe un appoggio alla ipotesi di Bezançon il quale ammette che la spirochete della gangrena polmonare deve essere differenziata da quella della bocca e ravvicinata piuttosto a quello di Castellani.

Mutermilch e Séguin parlano di associazione del bacillo fusiforme e di spirochete diverse, ma tuttavia attribuiscono alle spirochete la capacità di provocare da sole il processo gangrenoso.

Dello stesso parere è la Bykowa, la quale ritiene la gangrena del polmone una malattia infettiva causata dalle sole spirochete.

Lega su 16 individui affetti da gangrena polmonare, trovò negli sputi di quattro di essi la spirochete, dalle forme più varie, insieme con germi anaerobi diversi e mai il fusiforme, per cui egli riporta la etiologia di alcune gangrene all'associazione fra spirochete ed anaerobi.

Altri Autori infine tendono ad ammettere la identità morfologica della « spirochaeta bronchialis » di Castellani, con quella descritta da Vincent (Rothwell, Hall e Chamberlain in America; Sabrazès, Roubier e Gauthier, Robert, Baur e Codvelle).

Traggono argomento di questa loro affermazione dallo studio di casi di bronchite emorragica del Castellani, in cui vi era sempre l'associazione batteriologica della spirocheta di Castellani col bacillo fusiforme.

Anatomia patologica. — Lo studio istologico dei focolai gangrenosi iniziato da Rona, compiuto da Mutermilch e Séguin in Francia, dalla Bykowa in Russia su 20 casi e da Buday in Germania (35 casi) concordemente ha dimostrato che nelle zone concentriche al focolaio gangrenoso, si possono trovare:

a) nella *zona centrale,* cioè in quella completamente distrutta ed ulcerata, una flora polimicrobica e spirochete polimorfe, profondamente alterate, quasi digerite dai fermenti diastasici secreti dagli altri microbi e la maggior parte dei germi anaerobi tipo Veillon in quantità considerevole;

b) nella *zona intermedia,* parzialmente necrosata, un numero maggiore di spirochete ed una gran quantità di bacilli fusiformi;

c) nella *zona periferica,* la quale presenta le comuni lesioni di una polmonite catarrale in epatizzazione rossa con alveolite congestizia e desquamativa, solamente spirochete e non microbi di sorta.

Le spirochete si trovano anche nella parte sana del tessuto polmonare, ma in numero incomparabilmente minore, perchè aventi, per il proprio sviluppo, meno bisogno di stare in diretto contatto con l'ossigeno atmosferico come necessita invece al bacillo fusiforme.

L'infezione secondaria si farebbe per inalazione (microbi dell'aria e delle polveri) o per auto inalazione (microbi della bocca, della faringe e del naso). (Vincent).

La teoria dell'origine naso-bucco-faringea della gangrena polmonare da spirochete è sostenuta principalmente da Sergent e Bordet, i quali la convalidano con due osservazioni.

Nel primo caso si trattava di una donna ventiseenne, nella quale la gangrena polmonare si sarebbe sviluppata dopo l'asportazione dei cornetti ipertrofici che dette luogo ad una imponente emorragia post-operatoria seguìta da una ribelle infezione rino-faringea.

Tre settimane dopo l'operazione si ha lo sviluppo della malattia: nell'espettorato si riscontra insieme con una flora polimicrobica, anche numerose spirochete che gli AA. riportano al tipo del Castellani.

Nell'altro caso, si tratta pure di una donna ventisettenne, nella quale si manifesta una angina di Ludwig dopo l'asportazione del dente del giudizio.

Dieci giorni dopo l'operazione compare febbre ed espettorato abbondante, fetido, striato di sangue nel quale si riscontrano spirilli e numerosi anaerobi.

Sergent e Bordet pensano quindi, che l'intervento chirurgico abbia favorito la produzione di emboli bronchiali che hanno avuto il loro punto di partenza dalla faringe, essendo stato turbato il meccanismo di protezione delle vie respiratorie inferiori.

In altri due casi la gangrena polmonare si manifestò dopo interventi chirurgici per un meccanismo analogo a quello che si verifica nelle polmoniti da deglutizione.

Kline e Blankenhorn riferiscono pure tre casi in cui la gangrena si sviluppò da una carie dentaria e da una piorrea alveolare (4 casi). In uno di questi casi furono potuti anche identificare gli stessi spirilli della lesione ulcerosa della bocca e di quelli del polmone.

Anche Perrin ha descritto un caso di gangrena polmonare in cui ha riferito il punto di origine dell'infezione in una piorrea alveolo-dentaria; anche qui, a causa di un trauma toracico sopraggiunto, si sarebbe determinato un « locus minoris resistentiae », che avrebbe determinato l'inoculazione nel polmone degli spirilli della bocca per un processo analogo a quello che si verifica nella polmonite per inoculazione dei pneumococchi, ospiti abituali della bocca.

Bezançon in 7 su 12 casi non trovò alcun focolaio settico, mentre negli altri la probabile causa era da riferirsi ad una tonsillectomia, ad una embolia o a bronchiettasie.

Invece Schlossmann non avrebbe potuto confermare questa teoria, poichè mai ebbe a trovare una lesione qualsiasi nella cavità bucco-faringea la quale avrebbe potuto spiegarne la genesi.

Inoltre egli avrebbe osservato numerosi casi di piorrea alveolare con numerose spirochete senza che sopravvenissero fenomeni patologici nel polmone.

Così dicasi delle osservazioni di Picard e Guillon riferite da Gaillard.

Altri tre casi osservati da Schlossmann erano consecutivi a polmonite, la causa più frequente dell'instaurarsi della gangrena.

Questa, infatti, è, nella maggior parte dei casi, una complicanza o l'esito

di alterazioni infiammatorie siano esse acute o croniche del polmone (polmonite lobare, broncopolmonite, tubercolosi, ecc.).

Cause di gran lunga meno frequenti sono la rosolia, di cui Mironesco ha descritto l'insorgenza del processo gangrenoso spirochetico in un caso, poi la grippe e la pertosse.

Clinicamente la gangrena polmonare da spirochete non si differenzia per caratteri speciali suoi propri da quella dovuta all'azione dei germi anaerobi tipo Veillon, se si eccettua forse la forma cosidetta « a ricadute », di cui ora dirò, nella quale il quadro clinico sarebbe più proprio della forma spirochetica.

La *sintomatologia* della gangrena polmonare da spirochete è variabilissima, potendo il suo inizio ricordare una affezione acuta respiratoria (polmonite, broncopolmonite, influenza), il che è il caso più frequente, oppur far pensare ad una tubercolosi polmonare data la sua insorgenza insidiosa e per la comparsa di emottisi.

Solo la fetidità dell'alito e degli sputi sono gli unici sintomi veramente patognomonici.

Il fetore dello sputo, di solito, appare secondariamente e può manifestarsi in uno spazio di tempo variabilissimo e cioè fin dai primi giorni di malattia oppure dopo una quindicina di giorni, un mese ed anche più.

Il fetore dapprima è transitorio e riconoscibile solo dopo un accesso di tosse, poi quello diviene continuo e progressivo.

All'esame dell'apparecchio respiratorio non si riscontra sempre un reperto caratteristico, potendosi rilevare ora una semplice zona ipofonetica con qualche rantolo bollare dopo la tosse, ora i sintomi classici di un vero e proprio focolaio pneumonico, ora anche ottenere un esame del torace del tutto negativo.

Tali reperti, invero, sono variabilissimi e soggetti a modificazioni da un giorno all'altro.

L'esame radiografico e radioscopico, pur potendo localizzare la lesione polmonare, non fornisce neppure esso un reperto proprio e specifico: quindi, con questo solo esame, non è possibile fare una diagnosi sicura di gangrena.

La radiografia dimostra una zona polmonare più marcata, nella cui parte centrale può notarsi una cavità aereata che può anche mancare, oppure una zona del polmone a contorni irregolari.

La sede più abituale della gangrena è, secondo Sergent, nel lobo inferiore destro del polmone.

La distinzione anatomo-patologica di questa malattia in *forma diffusa* ed in *forma circoscritta* sembra a tutt'oggi la più accettabile.

La distinzione clinica in una *forma acuta, subacuta* o *cronica* è da alcuni Autori ritenuta troppo schematica e più teorica che pratica (Lega).

Preferibile è invece la distinzione in gangrena polmonare a *decorso rapido* ed a *decorso protratto*.

La prima è propria delle forme diffuse, mentre quella a decorso protratto

piuttosto delle forme circoscritte, le quali possono avere soste più o meno lunghe e regolari.

Schlossmann ha tentato una classificazione della gangrena polmonare da spirochete in *forma acuta; subacuta; ad evoluzione progressiva e mortale; a poussées successive* ed in una *forma cronica.*

La forma *acuta* si può confondere inizialmente con una polmonite da cui si differenzia in seguito per i caratteri ed il fetore dell'espettorato; la *subacuta*, preceduta dai sintomi di una infezione generale, decorre con modica febbre, con notevole dispnea, senza segni di particolare localizzazione toracica se non la presenza di rantoli diffusi, ma di cui l'espettorato emottoico, fetido, può essere segno importante di diagnosi. L'esame radiologico è caratteristico per la sua discordanza con quello clinico (Sergent).

La quarta varietà clinica della gangrena può avere remissioni più o meno lunghe. con apparenze di guarigioni spontanee e *poussées* seguite ben presto da gravi ricadute.

Nella *forma cronica,* che si integra con la precedente, la malattia si svolge per un periodo lunghissimo. Bezançon, Moreau, Etchegoin e Bernard riferiscono un caso, nel quale la malattia si svolse per un periodo di 3 anni, presentando un quadro clinico e radiologico di una tubercolosi polmonare cronica; Caussade e Tardieu, un altro che si prolungò per un periodo di 4 anni; Lemiérre e Kindberg, una terza osservazione che durò quasi cinque anni.

Di queste forme cliniche è evidente che la più meritevole di osservazione è quella cosidetta « *a ricadute* », quantunque questo quadro clinico non sia da tutti accettato, perchè destinato a creare delle confusioni notevoli (Sergent).

In questa forma l'affezione si svolge per dei mesi ed anche per degli anni, con periodo di silenzio assoluto e relativo, tanto dal punto di vista funzionale e generale che da quello ascoltatorio.

Il miglioramento è così considerevole che si può essere tratti in inganno e pensare ad una definitiva guarigione (5 settimane e 2 mesi di apparente guarigione nei casi di Sergent; 6 mesi ad altri periodi successivi meno lunghi e completi, in quello di Bezançon).

Queste osservazioni dimostrano, dunque, che occorre una grande prudenza prima di affermare una guarigione definitiva, poichè questi ammalati poi, dopo molte ricadute, muoiono sia per emottisi, facili a verificarsi nella gangrena, sia per la cachessia inerente alla lunga suppurazione concomitante. quantunque rimanga il dubbio che la tubercolosi completi terminalmente queste forme croniche di gangrena o vi si associ assai precocemente.

Queste osservazioni portano inoltre a dimostrare la importanza della spirochete in certe forme di gangrena ad andamento cronico e la parte che hanno questi parassiti nel determinismo di questa malattia, poichè il particolare decorso ora descritto può far giustamente pensare che la spirochete sia suscettibile di entrare in successive fasi di attività e di latenza.

Terapia. — Appena è stata formulata la diagnosi di gangrena polmonare da spirochete, il che risulta principalmente dall'abbondanza di questi parassiti nell'espettorato, è uopo intervenire subito con la terapia arsenobenzolica, conoscendo la nota azione spirillicida dell'arsenico.

La dose arsenicale da iniettare è progressiva: da grammi 0,10 iniziali fino a grammi 0,60 ed anche più a distanza di due-quattro giorni, secondo i casi.

I giorni d'intervallo fra una iniezione e l'altra saranno opportunamente distanziati, secondo la dose maggiore di arseno-benzolo introdotto.

La via generalmente usata è tanto la sottocutanea e l'intramuscolare quanto la endovenosa; in casi eccezionali è stata usata anche la via intracricotiroidea (Castex e Heindereich) per ottenere una azione più rapida, ma tale via non ha fornito risultati migliori delle altre.

L'iniezione di arsenobenzolo, di solito, non dà conseguenze spiacevoli: possono tuttavia insorgere emottisi piccole e di breve durata che sono state attribuite all'azione del medicamento.

Un solo caso è stato riferito, seguìto da morte per emottisi (Haguenau e Dreyfus), dopo l'iniezione di gr. 0,06 di « Sulfarsenol », in un ammalato che prima mai ne aveva sofferto.

Gli Autori, in mancanza di ogni altro elemento, hanno spiegato la causa della morte come la conseguenza di una pseudo crisi nitritoide polmonare.

Anche la via orale è stata tentata con diversa fortuna.

Spesso, dopo l'attuazione di questa terapia si ottiene un netto miglioramento, in particolar modo per quello che riguarda il fetore e l'abbondanza dell'espettorato, nel quale, in un tempo più o meno lungo si nota la scomparsa degli spirilli.

Non sempre, però, si ottiene un vantaggio notevole con l'uso dell'arsenoterapia: vi sono casi di gangrena polmonare, con reperto spirillare positivo, in cui la terapia arsenobenzolica non ebbe nessun resultato e solamente transitorio e viceversa casi, con reperto negativo, guariti col Salvarsan (Kissling).

Qualora dopo qualche iniezione si riscontri la assoluta inefficacia di questa terapia è inutile continuare con questa cura.

I migliori resultati si ottengono sempre con un intervento precoce, mentre non sempre le alte dosi del medicamento producono netti vantaggi.

Poichè, come abbiamo veduto, la gangrena polmonare può essere dovuta ad aspirazione di spirochete dalla bocca, è logico che quella sia prevenuta con una accurata antisepsi della cavità orale.

Qualora la terapia arsenobenzolica non dia i resultati promessi, si può ricorrere, oltre una terapia sintomatica che non deve mai trascurarsi (comuni balsamici ed antisettici), alla siero-terapia antigangrenosa mista (Weimberg), la quale agirebbe come uno choc proteico.

Altra pratica terapeutica giovevole, secondo alcuni, è il pneumotorace artificiale, quando però la gangrena non sia ancora giunta allo stato di caverna nè quando sia una forma diffusa nè esistano aderenze.

Se tutti questi tentativi falliscono, bisogna ricorrere alla cura chirurgica (pneumotomia e drenaggio del focolaio putrido), sempre che la lesione sia circoscritta e le condizioni del malato non siano troppo scadute.

CASISTICA.

CASO I. — T. Priamo, di anni 23, capo squadra della M. N. S. N., di Navacchio (Pisa). Entra in Clinica il 13 marzo 1925.

Nulla nel gentilizio e nei collaterali.

Dall'anamnesi remota si rileva che da piccolo bambino il paziente fu colpito da una grave malattia che egli non sa bene precisare, ma che pare debba mettersi in rapporto con un'affezione acuta dell'apparecchio respiratorio.

Nel 1917 egli ammalò di broncopolmonite di cui guarì presto e bene.

È un forte mangiatore, fumatore e discreto bevitore.

Si contagiò l'anno scorso di ulceri molli con complicazione di fimosi, per cui fu operato.

Fu allora eseguita anche la reazione di Wassermann con esito negativo.

L'attuale malattia ha avuto il suo inizio tre giorni prima dell'ingresso del paziente in Clinica (10-3-1925) con i seguenti sintomi: senso di malessere generale, qualche brivido di freddo, temperatura a 38°, aumento della tosse, di cui, del resto, l'infermo ha sempre sofferto e comparsa di espettorato più abbondante, ma nettamente purulento.

Nei giorni successivi la temperatura aumentò ancora, comparve pure qualche dolore a tipo trafittivo alle basi polmonari e l'ammalato cominciò ad avere dispnea.

Per questi fatti fu deciso il ricovero in Ospedale.

Esame obbiettivo (per sommi capi). — Stato di nutrizione piuttosto scaduta. Lieve cianosi. Modica dispnea (Resp. 26). Non edemi periferici. Temperatura 39°. Pulsazioni 100.

Apparecchio respiratorio. — Torace esile, asimmetrico in quanto l'emitorace destro è maggiormente sviluppato del sinistro. Espansioni toraciche diminuite in corrispondenza della parte superiore dell'emitorace sinistro ed alla base di quello di destra. Il fremito vocale tattile è bene trasmesso a destra: leggermente rinforzato nella parte posteriore e superiore dell'emitorace sinistro.

Con la percussione si riconosce marcata ipofonesi nelle regioni spinose di sinistra ed ipofonesi con risonanza timpanica alla base dell'emitorace dell'altro lato.

L'ascoltazione di queste regioni fa apprezzare gruppi di rantoli bollari confluenti, qualche sibilo e qualche ronco. Respirazione intensamente aspra su tutto il rimanente ambito polmonare. Tosse frequente. Espettorato abbondante, scarsamente purulento con qualche stria di sangue rosso-scuro.

L'esame dell'espettorato ha dimostrato catenelle di streptococchi, bacilli Gram-positivi e Gram-negativi. Assenza del bacillo di Koch.

Apparecchio circolatorio. — Area cardiaca nei limiti normali. Toni abbastanza puri e netti su tutti i focolai di ascoltazione. Polso aumentato di frequenza, ma sufficientemente valido e ritmico.

Apparecchio digerente. — L'ammalato non ha appetito. L'alito è cattivo. Non esiste carie dentaria.

Nulla di particolare rilievo all'addome. Alvo aperto.

Fegato e milza nei limiti normali.

Nessun elemento patologico nelle urine.

Decorso della malattia. — In settima giornata di malattia, persistendo la febbre elevata (39°,8) con qualche leggera remittenza mattutina, le condizioni del malato si aggravarono ulteriormente.

La tosse si fece più insistente e stizzosa; l'espettorato assunse un aspetto ancora più purulento che nei giorni passati, ma contemporaneamente fu accompagnato da un fetore nauseabondo particolare.

La quantità dell'espettorato emessa raggiunse i 200 cmc. circa. Nell'espettorato non si riscontrarono fibre elastiche.

L'esame bacteriologico dello sputo eseguito col metodo di Fontana-Tribondeau dimostrò la presenza di numerose spirochete polimorfe insieme con bacilli fusiformi ed una varia flora batterica.

L'*esame radiologico* fece riconoscere: Apici polmonari piuttosto oscuri e poco rischiarabili sotto i colpi di tosse. Ombre ilari molto marcate. Strie peribronchitiche evidentissime.

Polmone sinistro velato in tutta la sua estensione con piccole caverne in corrispondenza della sua parte superiore. A destra, nella parte inferiore del polmone, l'esistenza di un'ombra grigia poco marcata.

Il giorno successivo (18-3-1925) fu instituita la terapia arseno-benzolica (iniezione intramuscolare di NEO I.C.I. di centigrammi 10).

Una seconda iniezione di centigrammi 15 fu praticata dopo quattro giorni (22-3-1925).

Dopo questa seconda iniezione le condizioni del paziente andarono migliorando: la temperatura cadde per lisi; finchè in XV giornata di malattia, quella non apparve più.

Le ipofonesi riscontrate al torace andarono gradatamente scomparendo, eccetto quella della regione infraspinosa sinistra, ove, con l'ascoltazione, si avvertiva ancora qualche rantolo profondo a timbro molto sonoro.

L'espettorato divenne pure meno abbondante e meno fetido, finchè scomparve del tutto.

Così dicasi del reperto spirillare.

A carico del cuore si notò una impurità in 1° tempo sul focolaio mitralico e, a carico del polso, una notevole e persistente bradicardia (40 pulsazioni al minuto).

Esito: guarigione (25-4-1925).

CASO II. — V. Antonio, mugnaio, di anni 31, coniugato, di Terricciola (Pisa). Entra in Clinica il 17-11-1925.

Genitori dell'infermo morti di polmonite. Nulla di importante nei collaterali. L'ammalato soffrì di polmonite all'età di 12 anni guarendone completamente in venti giorni circa. È un forte mangiatore, bevitore e fumatore. Nega ogni contagio venereo.

In guerra fu colpito da gas asfissianti; da allora ha sofferto ripetutamente di catarro bronchiale, accompagnato, di quando in quando, da qualche rialzo termico. Durante il servizio militare contrasse pure malaria quotidiana.

La malattia attuale si iniziò una ventina di giorni or sono dapprima con senso di malessere generale e leggera febbre, dipoi con sudorazioni profuse alla defervescenza della temperatura. Infine comparve tosse con scarso espettorato mucopurulento.

Tale sintomatologia non impedì tuttavia all'infermo di continuare il suo lavoro.

Dopo pochi giorni si manifestò dolore violento alla regione laterale destra del torace, dolore che si esacerbava durante gli atti respiratori ed aumento della tosse e della temperatura.

L'espettorato si fluidificò, assunse dapprima un aspetto nettamente purulento, poi sanioso ed infine presentò odore fetido, nauseante.

Frattanto si era instaurato un decadimento marcato delle forze e dello stato generale.

In queste condizioni l'ammalato entra in Clinica.

Esame obbiettivo (per sommi capi). — Condizioni generali discrete. Micropoliadenia superficiale marcata, specialmente alle regioni inguinali.

Tendenza alla formazione delle dita a bacchetta di tamburo.

Non edemi periferici. Modica dispnea e cianosi.

Temperatura 39°; pulsazioni 100 al minuto; respirazioni 28.

Apparecchio respiratorio. — Torace di conformazione regolare. Diminuita espansibilità di ambedue gli emitoraci, specie del destro, ove, con la palpazione si apprezza leggero rinforzo del fremito vocale tattile su tutta la parte media ed inferiore di esso.

Con la percussione si riconosce una estesa zona ipofonetica che occupa posteriormente quasi tutto l'emitorace destro e, lungo la linea emiscapolare dello stesso lato, fra l'VIII e la X costa, la esistenza di una piccola zona circoscritta ove il suono di percussione risulta più alto e più profondo.

L'ascoltazione di questa piccola zona fa riconoscere un respiro molto aspro, quasi soffiante, una espirazione assai prolungata e rantoli bollari a timbro molto sonoro, confluenti che si accentuano sotto i colpi di tosse.

Lungo la regione ascellare destra si avvertono gruppi di rantoli molto profondi ed a piccole bolle. Rantoli di vario timbro e grandezza si apprezzano sparsi dovunque su tutto il restante ambito polmonare. Anteriormente reperto ascoltatorio e percussorio pressochè normale. A sinistra, alla base del torace, qualche rantolo bollare.

Intercorrentemente l'ammalato è colpito da accessi di tosse stizzosa, durante i quali emette un espettorato molto fetido, di aspetto sanioso, bruno-verdastro, poco purulento, molto aereato.

L'esame microscopico dell'espettorato, che si divide caratteristicamente nei tre strati, ha fatto riconoscere l'assenza di fibre elastiche. Assenza pure di bacilli di Koch. Numerosa e varia la flora batterica costituita prevalentemente da cocchi alcuni Gram-positivi ed altri Gram-negativi.

La colorazione dello sputo con il metodo di Fontana-Tribondeau ha dimostrato la presenza di numerose forme spirillari. Assenza di bacilli fusiformi.

Apparecchio circolatorio. — Area cardiaca nei limiti normali. Toni assai puri e netti su tutti i focolai di ascoltazione. Polso aumentato di frequenza, piccolo ma ritmico.

Apparecchio digerente. — Nulla di particolare rilievo. Normale l'ispezione del cavo orale.

Fegato. — Nei limiti fisiologici.

Milza. — Leggermente aumentata di volume e palpabile sotto l'arcata costale solo nelle profonde inspirazioni.

Esame delle urine. — Assenza di albumina e di glucosio. Nel sedimento abbondanza di urati amorfi. Assenza di forme spirillari (colorazione col metodo di Fontana-Tribondeau).

Reazione di Wassermann. — Negativa.

Cutireazione alla tubercolina: leggermente positiva.

Esame radiologico. — Dimostra una estesa zona oscura a forma irregolare che occupa tutto il lobo superiore del polmone destro e che presenta una figura rotondeggiante situata in vicinanza dell'angolo scapolare. Infiltrazione gangliare bilaterale, più marcata a destra.

Decorso della malattia. — La temperatura, la quale ha mantenuto un decorso molto irregolare, è caduta definitivamente in XXX giornata di malattia, dopo la seconda iniezione intramuscolare di arsenobenzolo (NEO I.C.I. di centigrammi 15. — 30-11-1925).

Obiettivamente si è notato che tanto il reperto plessimetrico quanto quello acustico dell'emitorace destro si è modificato in modo assai rapido, in quanto l'ipofonesi diffusa ivi riscontrata è andata totalmente scomparendo, residuando solo la piccola zona di ipofonesi circoscritta, situata fra l'VIII e la X costa lungo la linea emiscapolare, sebbene anch'essa molto ridotta ed infine la scomparsa quasi assoluta di ogni fenomeno bronchiale.

L'espettorato pochi giorni dopo (5-12-1925) l'attuazione della terapia arsenobenzolica, cambiò di aspetto, scomparve definitivamente il fetore (13-12-1925), nè in esso si ebbero a verificare più spirochete. Dopo la seconda iniezione, l'a. emise qualche sputo nettamente emorragico che in seguito più non ebbe a ripetersi.

Del pari le condizioni generali dell'infermo andarono rapidamente migliorando.

Esito. — L'ammalato fu dimesso guarito dalla Clinica il 19-12-1925. Fu in seguito riveduto ambulatoriamente in perfetto stato di salute.

CASO III. — C. Guido, cenciaio, di anni 17, di S. Prospero Navacchio (Pisa). Entra in Clinica il 12 gennaio 1927.

Nulla nel gentilizio e nei collaterali ad eccezione di un fratello dell'infermo che è sofferente di bronchite cronica. Il nostro paziente abusa nel fumo. Nega lue.

All'età di 8 anni egli ammalò di nefrite guarendone completamente in circa 8 mesi; a 11 e a 14 anni di broncopolmonite: ne residuò tosse con espettorazione prevalentemente muco-salivare, fenomeni questi che ad ogni stagione invernale in particolar modo si riacutizzavano, pur non presentandosi sempre con febbre.

Due settimane circa prima dell'inizio dell'attuale malattia, l'ammalato fu colpito da una riacutizzazione dei fenomeni bronchiali e successivamente

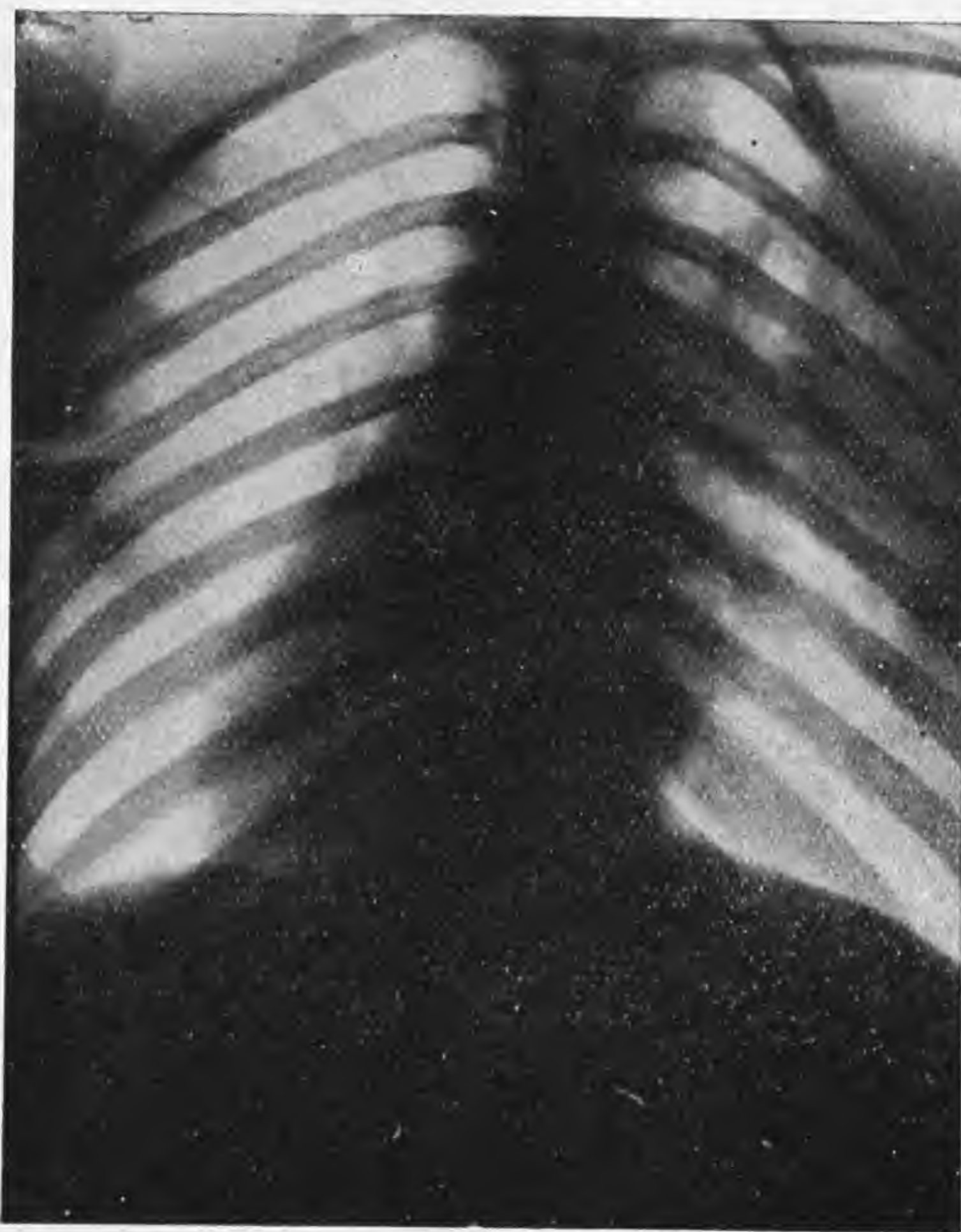



FIG. 1. — OSS. III (14-I-1927)

da senso di malessere generale, da grave astenia e forse anche da febbre che tuttavia il paziente non misurò.

Essendosi in seguito tali fatti accentuati, il malato fu costretto in letto; nel giorno successivo comparve brivido di freddo, temperatura a 40° e dolore puntorio alla regione mammaria destra.

La tosse si fece più insistente, l'espettorato si fluidificò alquanto, cambiò aspetto e diventò nettamente purulento. Comparve dispnea, mentre la temperatura si manteneva sui 39°-40° e lo stato generale si aggravava.

In terza giornata di malattia si ebbe a notare qualche stria di sangue nell'espettorato, poi questo assunse colorito bruno-verdastro ed infine presentò odore fetido.

Per tali fatti venne ricoverato in Clinica.

Esame obbiettivo (per sommi capi). — Costituzione scheletrica regolare. Nutrizione piuttosto scaduta. Micropoliadenia ascellare ed inguinale sinistra

molto evidente. Modica cianosi. Dispnea intensa (respirazioni 34). Riflessi patellari presenti. Non edemi periferici. Temperatura 39°,2.

Apparecchio respiratorio. — Torace a forma cilindrica, con fosse sopra- e sottoclavicolari non eccessivamente incavate; spazi intercostali piuttosto ampi. Diminuita espansibilità dell'emitorace destro, specialmente nella sua parte superiore; del resto ambedue gli emitoraci si espandono un po' meno del normale. Fremito vocale tattile diminuito in corrispondenza del lobo superiore destro, ove con la percussione si risveglia marcata ipofonesi. Anche anteriormente si riconosce una ipofonesi abbastanza circoscritta subito al disotto della clavicola in vicinanza della fossetta del Morenheim. Con l'ascoltazione su tutto l'emitorace destro, posteriormente, si avverte respiro molto aspro, che verso la base assume carattere leggermente soffiante e rantoli a bolle di varia grandezza. In corrispondenza delle regioni spinose, i rantoli sono più numerosi e raggruppati: alcuni di essi hanno timbro molto sonoro. Tale reperto è molto più evidente facendo tossire l'infermo ed è pure bene apprezzabile anteriormente nella zona ipofonetica più sopra descritta.

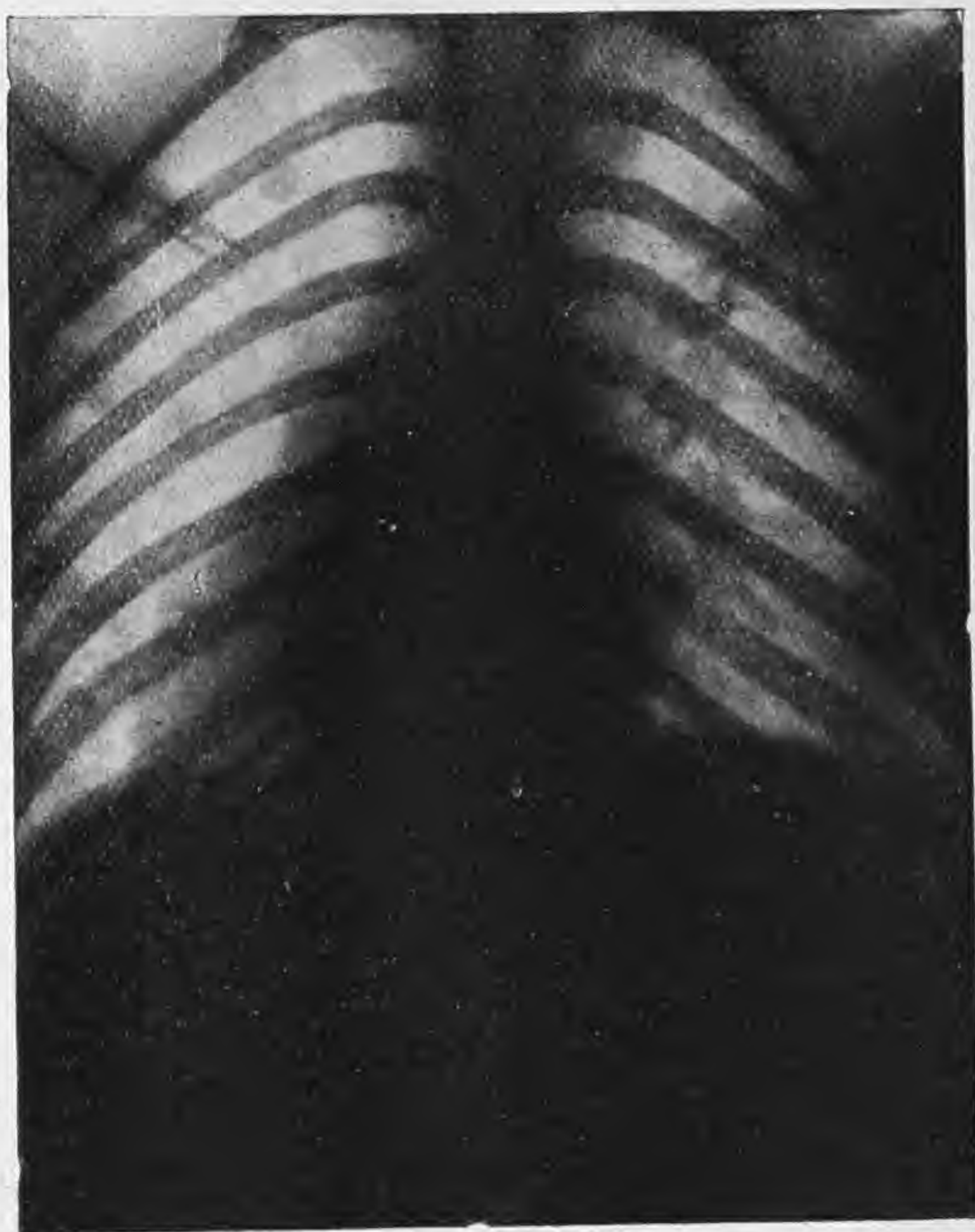



FIG. 2. — OSS. III (13-III-1927).

Reperto plessimetrico ed acustico pressochè normale a sinistra.

L'ammalato ha espettorato abbondantissimo, di un fetore penetrante. La quantità dell'espettorato emesso oscilla sui 250-300 cmc. nelle 24 ore. L'espettorato ha un aspetto muco-purulento, verde-nerastro, nummulare.

L'esame microscopico non ha fatto riconoscere la presenza di fibre elastiche, ma la presenza di goccie e cristalli di acidi grassi ed una flora batterica abbondantissima costituita da cocchi, in prevalenza streptococchi e pneumococchi.

L'esame dell'espettorato eseguito col metodo di Fontana-Tribondeau e con la fucsina fenica a caldo, ha fatto riconoscere la presenza di numerose spiro-

chete di diversa lunghezza, alcune a spire più fitte ed altre a spire meno serrate ed anche di bacilli fusiformi.

Assenza del bacillo di Koch

Apparecchio circolatorio. — Area cardiaca nei limiti normali. Toni abbastanza puri e netti su tutti i focolai. Negativo l'esame del giugulo e dei vasi del collo. Polso sulle 100 battute, ritmico, abbastanza valido.

Apparecchio digerente. — Appetito conservato. Alito fetido, dello stesso fetore dell'espettorato. Normale la ispezione delle gengive e della cavità orale. Non carie dentaria.

Nulla di anormale all'ispezione e palpazione della regione epigastrica.

Leggera tensione dell'addome. Alvo regolare.

Fegato e *milza* nei limiti fisiologici.

Esame delle urine. — Diminuite per quantità (500 cmc. nelle 24 ore). Lieve opacamento di albumina. Assenza di glucosio e di pigmenti biliari. Nessun elemento patologico nel sedimento urinario.

Assenza di forme spirillari (colorazione col metodo di Fontana-Tribondeau).

Esame radioscopico. — Piccole caverne della parte alta del lobo superiore di destra con infiltrazione dei gangli peribronchiali e peribronchite.

Esami speciali. — Cutireazione alla tubercolina: negativa. Reazione di Wassermann: negativa.

Si inoculano, sottocute, due cavie con espettorato emulsionato in soluzione fisiologica, ottenendo la formazione di ascessi gangrenosi dopo circa sette giorni. Nel pus si riscontra insieme con una flora batterica varia, la presenza di spirochete e di bacilli fusiformi. I due animali muoiono pochi giorni dopo per peritonite purulenta.

Ulteriore decorso della malattia (15-1-1927). — Caduta della temperatura, del polso e del respiro in 7ª giornata di malattia.

L'espettorato mantiene gli stessi caratteri dei giorni precedenti. L'esame microscopico risulta sempre positivo per le spirochete.

Condizioni generali del malato assai migliorate; quelle locali sono pressochè immodificate.

31-1-1927. In questi giorni si è verificata una notevole riduzione dell'ottusità all'emitorace destro, sia anteriormente che posteriormente. Residua solo ipofonesi netta ed evidente che occupa in prevalenza la regione infraspinosa.

Ivi, con l'ascoltazione si avverte un accenno a soffio bronchiale e rantoli fini profondi che si apprezzano pure nella zona ipofonetica anteriore dello stesso lato.

Sul rimanente emitorace destro si riconosce la presenza di rantoli a medie e grosse bolle e l'espirazione molto prolungata.

L'espettorato è quasi nullo, verdastro, prevalentemente mucoso, con quasi assoluta mancanza di fetore. Ancora qualche rara spirochete nello sputo.

Notevolmente migliorato lo stato generale. Apiressia completa. Esiste bradicardia (pulsazioni 52-56 al minuto).

15-2-1927. Persiste solo la ipofonesi alla regione sopraspinosa dell'emitorace destro con reperto ascoltatorio pressochè normale. Espettorato assente. Scomparsa la bradicardia.

Terapia. — Iniezioni intramuscolari di NEO I.C.I. ogni quattro giorni.
Prima iniezione in VII giornata di malattia (15-2-1927) di centigrammi 10.
Seconda iniezione (20-1-1927) di NEO I.C.I. di centigrammi 15.
Terza iniezione (25-2-1927) di NEO I.C.I. di centigrammi 30.
Inalazioni di trementina iodoformizzata e di Mugolio.
Esito. — Guarigione (13-3-1927).

Caso IV. — C. Cesare, di anni 60, di S. Luce (Pisa). Entra nella Sezione Medica dei RR. Spedali con diagnosi di broncoalveolite il giorno 12-12-1927.

L'infermo ha perduto la vista in seguito ad infortunio sul lavoro. Egli narra di essere sofferente da diversi anni di bronchite cronica. Ad eccezione di questa malattia il paziente è stato bene fino a circa due mesi fa, allorquando è stato colpito da broncopolmonite.

La febbre è caduta in una ventina di giorni, ma qualche giorno dopo essa è riapparsa oscillante sui 37°-38° nè più lo ha abbandonato.

Con la ripresa della febbre è aumentata anche la tosse e pare che l'espettorato emesso, secondo quanto gli hanno riferito, fosse macchiato qualche volta di sangue.

Una quindicina di giorni fa l'ammalato si è accorto di un particolare fetore durante l'emissione dello sputo che è divenuto più abbondante e accompagnato da tosse accessionale, insistente.

Per questi fatti fu deciso il ricovero in Ospedale.

All'*esame obiettivo* (eseguito molto rapidamente date le gravi condizioni del paziente), colpisce subito un profondo stato di depauperamento organico.

Al torace si riscontrano i segni di una bronchite diffusa ed alla base del polmone destro una zona di ottusità su cui, all'ascoltazione, si avverte un esteso gruppo di rantoli bollari confluenti.

Anche alla base del polmone sinistro si riconosce una zona ipofonetica sulla quale si avvertono anche rudi sfregamenti.

Dispnea assai accentuata (respirazioni 32 al minuto). Tosse accessionale.

Espettorato muco-purulento, verdastro, fetidissimo. Espettorazione giornaliera sui 250-300 cc. Ricerca del bacillo di Koch ripetutamente negativa. Assenza di fibro-elastiche. Numerose forme fuso-spirillari. (Colorazione col metodo Fontana-Tribondeau e con la fuxina fenica a caldo). Flora batterica svariatissima.

Nulla di particolare rilievo a carico del cuore.

Anoressia assoluta. Normale l'esame dell'addome. Fegato e milza nei limiti fisiologici.

Nessun elemento patologico nelle urine.

Estesa carie dentaria con note di piorrea alveolare.

L'esame del secreto gengivale fa riconoscere la presenza di numerose spirochete, che, per i loro caratteri si indentificano per la « macro- » e la « microdentium » e la « buccalis ».

Decorso della malattia. — Le condizioni del malato sono andate sempre più aggravandosi tanto che il decesso è avvenuto pochi giorni dopo il suo ingresso in ospedale (21-XII-1927).

Terapia. — Non venne attuata nessuna terapia specifica.

Esame necroscopico. (Si riporta il solo reperto polmonare). — N. 12223 del Registro Autopsie dell'Istituto di Anatomia Patologica della R. Università in data 22-XII-1927).

Polmone sinistro. — Lassamente aderente. Pleurite fibrinosa recente del lobo inferiore. Al taglio edema aereato del lobo superiore. Bronchite catarrale putrida e gangrena polmonare del lobo inferiore.

Polmone destro. — Tenacemente aderente. Raccolta purulenta fetidissima sopra diaframmatica. Enfisema dei bordi. Ampi focolai di gangrena polmonare con escavazioni cavernose a contenuto icoroso, fetidissimo.

Esami speciali. — Si iniettano sotto la cute dell'addome 2 cmc. di espettorato sospeso in soluzione fisiologica in due conigli e 1 cmc. della stessa soluzione in due cavie.

La morte dei due conigli avviene in capo a tre e quattro giorni per peritonite purulenta.

Nel pus della cavità peritoneale si riscontrano cocchi banali, spirochete e bacilli fusiformi.

Nelle cavie la formazione dell'ascesso si è verificata entro i 6 ed i 10 giorni e la morte in 23ª e 36ª giornata.

Le colture praticate su siero di cavallo coagulato secondo Bykowa e diluito al 1/5 secondo Bezançon, sia con l'espettorato del malato sia col pus dell'ascesso ottenuto sperimentalmenle, sono riuscite negative per l'isolamento della spirochete in cultura pura in quanto si è potuto osservare sempre l'associazione della spirochete stessa col b. fusiforme e con microbi vari.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI.

Come risulta chiaramente dalle storie cliniche, in tutti e quattro gli ammalati, il processo gangrenoso si è iniziato secondariamente ad una infezione acuta del polmone; in tutti preesisteva un catarro bronchiale cronico; inoltre due di questi ammalati erano stati sottoposti, dato il loro mestiere, ad inalazioni continue di polveri, e di questi due ultimi, uno era stato colpito da gas asfissianti durante la guerra.

Condizioni tutte queste che avevano determinato e costituivano un *locus minoris resistentiae* nell'apparecchio respiratorio.

Il processo gangrenoso ebbe le più ampie localizzazioni al polmone destro e più particolarmente alla base di destra (3 volte su 4), anche quando l'indagine semeiotica e radiografica dimostravano l'estensione del processo all'altro polmone.

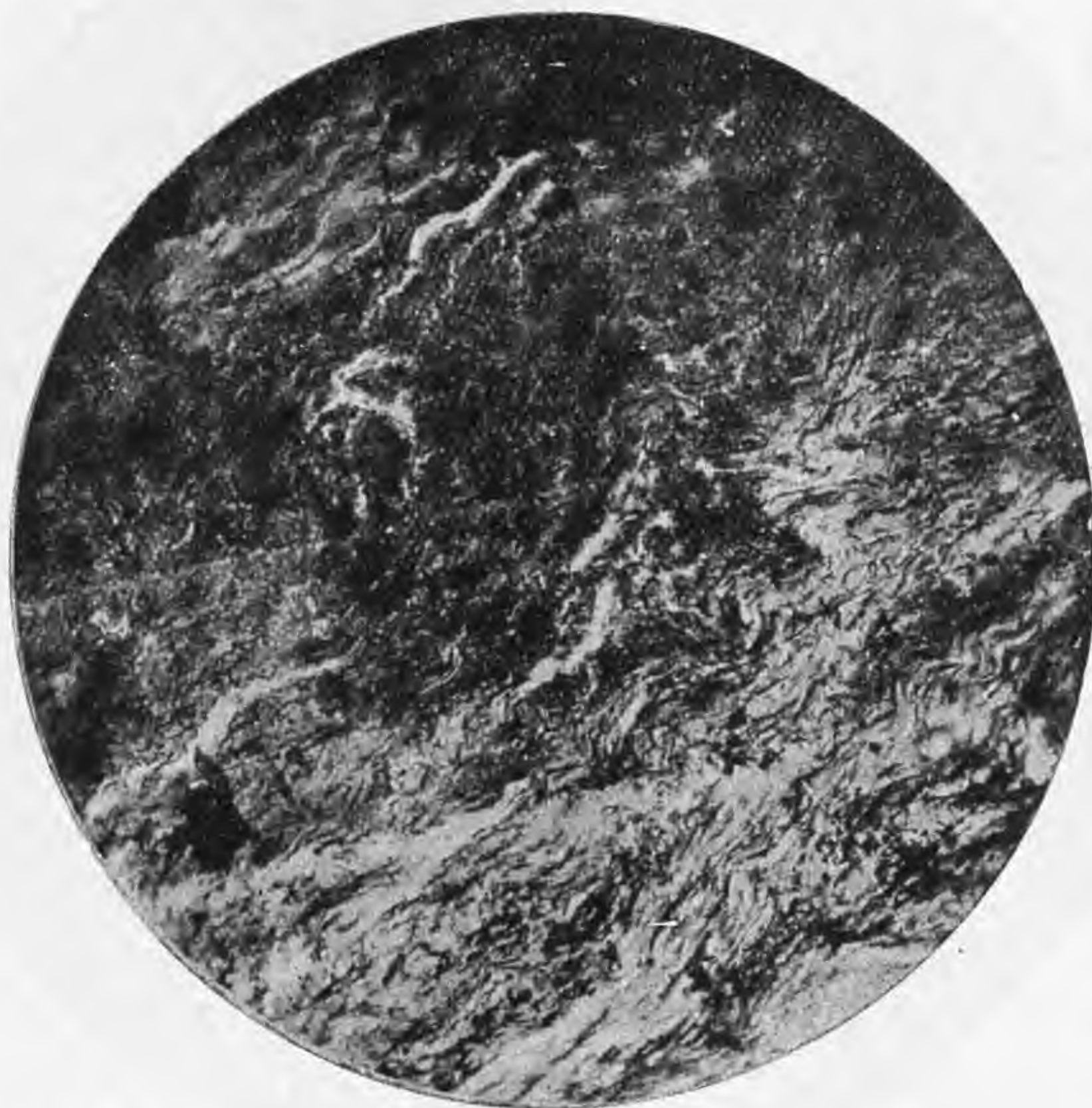



FIG. 3. — Zona periferica del focolaio gangrenoso.
Koristka - Ocul. 4 c. Obiet. 1/15 imm.

Tre degli infermi su quattro presentarono l'associazione della spirochete col bacillo fusiforme.

Quest'ultimo germe fu riscontrato in quantità considerevole in un solo caso (IV), mentre negli altri due non si rinvenne troppo numeroso.

In tutti gli infermi le spirochete furono sempre abbondanti ed appartenenti ad un tipo spiccatamente polimorfo: esse si riscontrarono nella maggior quantità nei frustoli di tessuto gangrenoso emesso con lo sputo.

Accanto a spirochete con pochi giri di spirale se ne rinvennero altre con un numero maggiore; alcune di queste avevano ondulazioni piccole e fitte; ed altre ondulazioni molto lunghe e quasi rettilinee; alcune presentavano una

forma molto allungata ed altre meno; la loro lunghezza oscillava in media fra 6-8 μ; difficilmente erano riunite in veri e propri ammassi, mentre facile era la loro unione in gruppi di due o tre ed anche isolate.

Facile ed intensa era la colorazione col violetto di genziana fenicato a caldo.

Difficile quindi, se non impossibile, era la differenziazione morfologica fra la Spirocheta di Castellani e quella di Vincent.

Insieme con questi germi si associò sempre una flora microbica saprofitica varia.

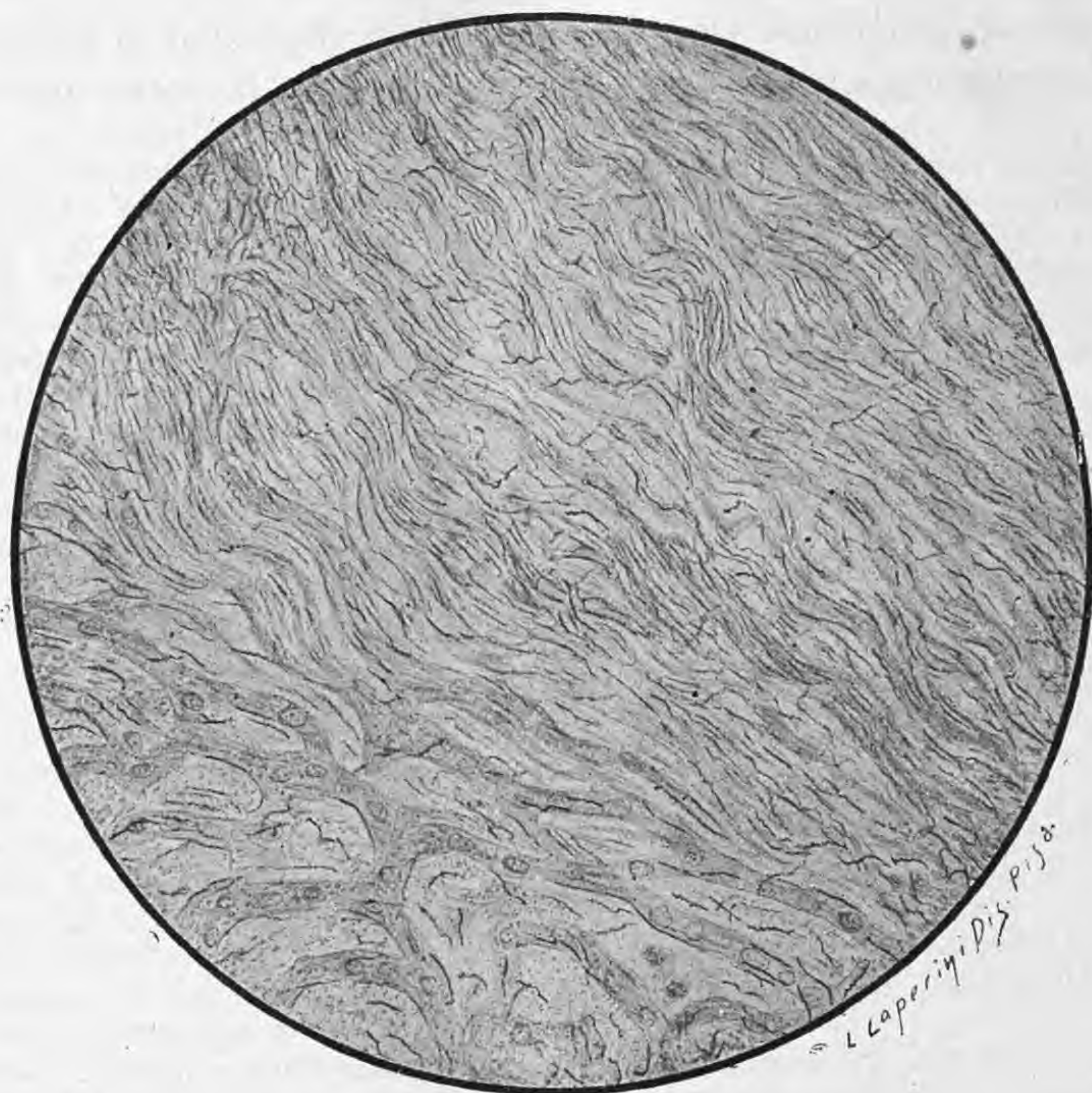



FIG. - 4.

Tre dei nostri ammalati si giovarono innegabilmente della terapia arsenobenzolica e la guarigione clinica tuttora permane controllata ormai a distanza di anni; nel quarto paziente non fu attuata questa terapia, la quale forse non sarebbe stata coronata da successo e per le condizioni generali del soggetto e per l'evidente estensione del processo gangrenoso ed infine perchè troppo tardivamente applicata.

In questo ammalato che venne a morte dopo pochi giorni di degenza ospitaliera e nel quale fu possibile eseguire l'autopsia, fu ricercata la spirochete nel tessuto polmonare.

La ricerca della spirochete fu eseguita, in pezzi di tessuto di dimensioni abbastanza ampie prelevati in vicinanza del focolaio gangrenoso, sia col me-

todo di Levaditi alla impregnazione del nitrato di argento quanto col metodo di Jahnel modificato da Cattaneo (fissazione in piridina; immersione in ni trato di uranio; impregnazione in nitrato di argento; riduzione in una soluzione di acido pirogallico, ecc.), metodo quest'ultimo che, per lo scopo prefisso, mi si rilevò di gran lunga molto più dimostrativo e sicuro del precedente.

L'esame istologico del tessuto polmonare pienamente confermò le caratteristiche lesioni della gangrena da spirochete: e cioè una zona centrale di necrosi ad elementi cellulari non riconoscibili ed una zona periferica con elementi del parenchima ben distinti e con cellule plasmatiche infiltranti gli elementi stessi.

Le spirochete furono rinvenute da sole in quantità straordinaria ed in modo da formare quasi come una barriera, alla periferia del focolaio gangrenoso ed anch'esse appartenenti al tipo più vario: nella zona mediana questi parassiti si rinvennero effettivamente di gran lunga diminuiti di numero ed associati con il bacillo fusiforme in quantità rilevante; nella zona necrosata infine, fu notata la loro assenza e la prevalenza dei germi anaerobi tipo Veillon.

Spirochete anch'esse polimorfe furono constatate nel tessuto polmonare sano circostante il focolaio gangrenoso, fino alla loro totale scomparsa man mano che da quello ci si allontanava.

Questo caratteristico reperto ci invita ad ammettere che la spirochete abbia realmente una notevole importanza nella genesi del processo gangrenoso e che sia giustificata l'ipotesi che essa, facendo subire ai tessuti le prime modificazioni, prepari il terreno al successivo sviluppo dei germi anaerobi, i quali, poi completerebbero il tipo clinico della gangrena.

Maggior valore etiologico non sarebbe prudente attribuire alla spirochete, poichè resta ancora indeciso se quella abbia di per sè proprietà putrefattive e patogene.

Conosciamo infatti i reperti di spirochete nel tessuto polmonare senza che questa abbia assunto carattere putrefattivo; quindi la spirochete può, per particolari condizioni, vivere come un semplice saprofita giunto nel polmone malato per aspirazione di materiali varii e non esplicare alcuna attività patogena.

Le ricerche compiute, con passaggi successivi da animale ad animale col pus ottenuto da infezioni sperimentali provocate da sputi contenenti spirochete, hanno dimostrato che fin dal secondo e terzo passaggio, la virulenza dei germi associati si esalta grandemente, pur trovandosi spirochete in gran numero (Bykowa, Schlossmann, ecc.), mentre che queste dimostrerebbero scarsa virulenza se inoculate da sole.

L'importanza dei germi anaerobi, con cui quasi sempre la spirochete è associata, risalta dunque evidente per il successivo sviluppo del focolaio gangrenoso; il che dimostra, ed il mio caso ne è una conferma, che alle sole spirochete non si può attribuire il valore di agente specifico ed esclusivo della gangrena, ma che questa malattia sia sotto le dipendenze di una infezione polimicrobica speciale, la quale trova il terreno adatto al suo sviluppo per una lesione già preesistente.

Circa poi il resultato favorevole ottenuto nei nostri ammalati in seguito

al trattamento arsenobenzolico, possiamo dedurne, fra le altre, due conclusioni principali:

1) Che in seguito al trattamento specifico, invero iniziato assai precocemente, fu potuto riscontrare una progressiva e graduale diminuzione delle forme spirillari fino alla loro totale scomparsa nell'espettorato, a guarigione clinica avvenuta;

2) Che dosi piccole di arsenobenzolo furono sufficienti nei nostri casi ad influire efficacemente sin dall'inizio del trattamento, sul processo gangrenoso.

In un solo caso (II) avemmo a lamentare la comparsa di piccole e transitorie emottisi.

Alla terapia specifica contribuì efficacemente la terapia sintomatica (inalazioni di vapori di trementina con iodoformio, ecc.).

Questo studio, il quale non ha avuto altro scopo che quello di portare il proprio contributo ad una così controversa questione, ci porta a queste conclusioni:

1) Il quadro morboso della gangrena polmonare, con reperto nell'espettorato e nel tessuto polmonare dei soli germi tipo Veillon, può essere dovuto in alcuni casi anche alla presenza di spirochete, le quali spesse volte si trovano associate con il bacillo fusiforme.

2) L'importanza etiologica delle spirochete nella gangrena del polmone trova la sua conferma nei resultati ottenuti dalle ricerche istologiche.

3) Il tipo morfologico delle spirochete riscontrate nei nostri ammalati non ci invita ad ammettere l'esistenza di una spirochete particolare e specifica di questa malattia.

4) Caratteri differenziali netti e ben definiti non esistono fra la forma clinica della gangrena polmonare da spirochete e quella da germi anaerobi tipo Veillon.

5) La terapia arsenobenzolica nelle forme spirochetiche deve essere applicata precocemente ed in ogni modo tentata, potendo essa portare spesso vantaggi insperati.

Marzo, 1928.

BIBLIOGRAFIA.

BACIGALUPO J. *Indice morphologique d'identification des spirochetes.* C. R. Soc. de Biologie, tomo I, pag. 215, 1927.

BAUR e CODVELLE. *Note sur un cas de bronchite sanglante à fusospirochètes de Vincent.* Ibid , tomo I, pag. 665, 1922.

BEZANÇON. Congrès de Nancy, 1925.

ID. *Les spirochètes dans la gangrène pulmonaire.* Journal de Praticiens, 31-VII-1926, n. 31

BEZANÇON et ETCHEGOIN. *Présence des spirochètes dans les crachats hémoptoïques.* C. R. Soc. de Biologie, 17-I-1925.

ID. ID. *Présence des spirochètes dans les crachats hémoptoïques des tuberculeux.* Révue de la tubercolose, n. 3, t. VI, 1925.

ID. ID. *Spirochètes dans la gangrène pumonaire.* Académie de Médecine, 9-II-1925.

ID. ID. *Spirochaeta bronchialis et gangrène pulmonaire.* C. R. Soc. de Biologie, 6-II-1926.

ID. ID. *Spirochètes et gangrène pulmonaire.* Bulletin de l'Académie de Médecine, 18-V-1926.

ID. ID. *Culture du spirochète des hemoptysies tuberculeuses.* C. R. Soc. de Biologie, 24-IV-1926.

ID. ID. *L'idntification des spirochètes bronchiques.* Acad. des Médecine, 18-V-1926.

ID. ID. *Bactériologie de la gangrène pulmonaire.* Ibid., 8-III-1927.

BEZANÇON, MOREAU, ETCHEGOIN e ET. BERNARD. *Forme chronique de la gangrène pulmonaire. Présence des Spirochètes dans la lésion gangréneuse.* Bulletin de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, n. 36, 2-XII-1926.

BYKOWA O. *Zur Aetiologie der Lungengängran.* Wirchow's Archiv, t. CCLVIII, 1925.

BUDAY. *Histologische Untersuchungen über die Entstehungsweise der Lungengängran.* Beitrag. z. pathol. Anat. n. z. allg. Path., 48.

CASTELLANI. Lancet, 1906; British. Med. Journal, 1909.

CASTEX. *Le Salvarsan par voie trachéale dans le traitement des processus fétides de l'appareil respiratoire.* Académie de Médecine, 9-II-1926.

CAUSSAUDE et TARDIEU. *Gangrène pulmonaire à evolution prolongée.* Bulletin de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 31-X-1924.

DELAMARE G. *Spirochétoses respiratoires stomatogènes.* Masson, ed., Paris, 1924.

ID. *Au sujet de l'indice d'identification morphologique des Spirochètes bronchiques.* C. R. Soc. Biol., 8-XI-1924, pag. 1002.

ID. *A propos de l'indice d'identification morphologique des Spirochètes bronchiques.* Ibid., 1-V-1926, pag. 1141.

ID. *Identification des Spirochètes bronchiques d'après quelques travaux récents.* Académie de Médecine, 11-V-1926.

DELAMARE G. e ACHITOUV. *Indice de courbure et coéfficients d'homogénéité des spirochètes bronchiques.* C. R. Soc. Biol., 12-VI-1926.

ETCHEGOIN E. *Présence de spirochétides dans les crachahs hémoptoïques.* Ibid., 8-XII-1923.

FRANCHINI G. *Spirochetosi bronco-polmonare.* Pathologica, 15-II-1926.

FROILANO DE MELLO e DE ANDRADE. (Riferito da SCHLOSSMANN, ecc.). Bulletin de la Soc. de Path. exotique, 10-V-1922.

GAILLARD. *Contribution à l'étude de la gangrène pulmonaire à spirochètes.* Thèse Paris, 1927.

GATE J. e BILLA M. *Contribution à l'étude des spirochetes bronchiques. A propos de 32 cas.* Presse Médicale, n. 33, 23-IV-1927.

GIRARD I. *Gangrène pulmonaire à poussées successives.* Thèse Paris, 1923.

GUILLEMOT. *Recherches sur la gangrène pulmonaire.* Ibid., 1899.

HAGUENAU e G. DREYFUS. *Récidive mortelle après 17 ans d'une gangrène pulmonaire subaigue et localisée.* Bull. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris, 29-X-1926.

HALL e CHAMBERLAIN. The Philipp. Journal of Sc., 1911.

HISCHLER e TERRAY. *Untersuchungen über die Aetiologie des Lungenbrandes.* Wiener. Med. Presse, n. 18, 1890.

KISSLING. *A propos de la gangrène pulmonaire.* Münchener Medizinische Wochenschrift, n. 42, 17-X-1924.

KLINE e BLANKENHORN. Journal of Am. Med. Ass. 1926. (Citato da SCHLOSSMANN).

KLINE e BERGER. Ibid., 1925.

KÜSTER. *Demonstration von Spirochäten bei Gangrena pulmonum.* Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. n. Arzte, 79, 1907.

LEGA. *Contributo allo studio della gangrena polmonare.* Policl., Sez. prat., n. 4, 1927.

LEMIÈRRE e KINDBERG L. *Étude clinique sur la gangrène pulmonaire.* Annales de Médecine, t. XV, n. 3, mars 1924.

MIRONESCO H. *Spirochétose bronchiale et autres spirochétoses en Roumanie.* C. R. Soc. de Biologie, t. XCII, 1925.

MOSNY E. *La gangrena polmonare,* in BROUARDEL-GILBERT. V, XXIX, p. 1, Utet. 1911.

MUTTERMILCH S. e SÉGUIN P. *Infection fuso-spirillaire mortelle à la suite d'un cancer du plancher de la bouche.* C. R. Soc. de Biologie, 13-I-1923.

PERRIN. *Gangrène pulmonaire fuso-spirillaire guérie par l'arsénotérapie.* Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 24-VII-1914.

ID. *Traitement de la gangrène pulmonaire par l'arsénothérapie.* Presse Méd., 25-IX-1919.

RONA S. Archiv. f. Dermath. n. Syph., t. LXXIV.

ROTHWELL. Journal of Am. Med. Ass., 1910.

ROUBIER. *Traitement de la gangrène pulmonaire par la sérothérapie antigangréneuse et vaccinothérapie associées.* Progrès Méd., n. 12, 21-III-1925.

ROUBIER et GAUTHIER. *Sur quelques observations de bronchite sanglante à spirocheta.* C. R. Soc. de Biol., 1919.

SABRAZÈS. Gaz. Hebd. des Soc. Méd. de Bordeaux, 1918.

SANARELLI. *Identità di spirochete e bacilli fusiformi. Gli Eliconemi vincenti.* Annales de l'Institut Pasteur e Annali d'Igiene, 1927.

SCHLOSSMANN T. *Recherches sur la spirochétose broncho-pulmonaire.* Presse Médicale, n. 13, 12-II-1927.

SERGENT e BORDET. *Abcès putride ou gangreneux du poumon.* Journal Méd. français, agosto 1926.

ID. ID. *Les abcès gangréneux du poumon d'origine bucco-pharingée.* Académie de Médecine, 8-VI-1926.
VEILLON e ZUBER. *Recherches sur quelques microbes strictement anaérobies.* Archiv. de Med. experiment., 1898, p. 517.
VESZPREMI. *Kultur und Tierversuche mit dem Bacillus fusiformis und dem Spirillum.* Zentralblatt. f. Bacteriol., Parasiten. u. Infek. Krankeiten. d. Abt. Oug., 38, 1905.
VINCENT. *Notes sur la fuso-spirochétose bronchique.* Soc. de Biol., maggio 1926.
ID. *Etiologie de la gangrène pulmonaire.* Acad. de Médicine, 22-II-1927.
WEIMBERG e GUISBURG. *Recherches sur la putréfaction in vivo. Réproduction expérimentale des traumatoses putrides.* Ann. de l'Inst. Pasteur, n. 8, 1915.
WEIMBERG. *Le sérum antigangréneux et son emploie en thérapeutique.* Journal Méd. français, febbraio 1923.

II.

OSPEDALE DI S. GIOVANNI IN LATERANO IN ROMA — SALA MAZZONI
Primario: Prof. P. ALESSANDRINI.

La sifilide broncopolmonare.

(Contributo clinico e radiologico)

per il dott. AUGUSTO FIORENTINI, aiuto medico.

Fra le varie e complesse localizzazioni della sifilide viscerale, quelle che colpiscono l'apparato respiratorio non sono senza dubbio le più frequenti. Sorvolando sulle lesioni che la sifilide ereditaria può provocare nel neonato sotto forma di pneumonite bianca, la quale non è che una broncopolmonite desquamativa con abbondante infiltrazione di elementi embrionali e di spirochete, è opportuno ricordare, che la lue, nella sua forma acquisita può colpire le diverse parti dell'apparato respiratorio, dalla laringe alla trachea ai grossi, medi e piccoli bronchi, fino nell'interno degli alveoli polmonari.

Mentre però la sifilide laringea tracheale e polmonare propriamente detta trova nella letteratura medica dell'argomento, sufficiente trattazione e viene inquadrata in sindromi ormai abbastanza ben conosciute, la sifilide bronchiale presenta ancora una sintomatologia incerta imprecisa e direi spesso misconosciuta. Infatti la sifilide bronchiale spesso sfugge all'indagine diagnostica, perchè si presenta sotto forma di un banale catarro cronico, di cui la specificità non potrà essere accertata, se non dopo una esatta valutazione di tutti i sintomi ed una severa critica di essi.

È bene qui subito ricordare che il termine di sifilide bronchiale usato da alcuni autori non significa che la lue debba semplicemente colpire i bronchi, ma che accanto alle lesioni bronchiali esistono, quasi sempre associati, fenomeni di infiammazione cronica dei tessuti vicini, che non è possibile trascurare. Se da un punto di vista puramente clinico è giustificato parlare di bronchite sifilitica, deve essere sottinteso che esistano anatomicamente accanto alle lesioni bronchiali, delle alterazioni polmonari di natura sclerogena. E insieme con queste lesioni parenchimatose possono riscontrarsi anche lesioni vasali, specialmente arteriose, le quali servono a dare una maggiore probabilità all'origine luetica delle lesioni bronchiali, che, prese per sè sole, non sarebbero sufficienti a giustificarla. E così, per le considerazioni suesposte, io adotterò nella mia trattazione il termine di sifilide bronco-polmonare.

Non sempre però il quadro clinico è quello di una comune bronchite o broncopolmonite cronica, ma spesso le alterazioni bronchiali e peribronchiali, quando sono accompagnate da lesioni dei vasi arteriosi polmonari, possono far risentire la loro influenza sulla funzionalità del cuore, in special modo della sezione destra e portare ad altri disturbi, come la dispnea e la cianosi, che rappresentano una fase inoltrata o terminale delle primitive lesioni broncopolmonari.

Mentre, come abbiamo accennato, nella fase bronchiale la sifilide dell'apparato respiratorio presenta il carattere di un comune catarro bronchiale cronico, in alcuni casi in cui esistono focolai polmonari disseminati, l'esame clinico e radiologico può rivestire l'aspetto di una comune tubercolosi, tanto più che la localizzazione apicale è tutt'altro che rara nella sifilide e persino le emottisi possono far parte del quadro clinico. In tali casi il reperto dell'esame dell'espettorato è l'unico criterio diagnostico che abbia una grande importanza. Però bisogna notare, che accanto a questi casi puri è stata rilevata la frequenza delle forme associate, in cui questo criterio non può servire a sceverare le due forme, ma solo una terapia antiluetica, determinando modificazioni notevoli del quadro clinico e radiologico, può rivelarci quale sia la vera etiologia delle lesioni predominanti.

È da aggiungere infine che la sifilide broncopolmonare può decorrere senza dar segni della sua presenza e allora in questi casi solo un esame radiologico dei polmoni può constatare l'esistenza di lesioni parenchimatose, le quali, se accompagnate da una reazione di Wassermann positiva, hanno una certa probabilità di essere attribuite alla lues.

Sicchè se vogliamo riassumere le forme cliniche delle localizzazioni della lues nell'albero respiratorio, possiamo distinguere:

1) forme polmonari propriamente dette;
2) forme bronchiali e broncopolmonari;
3) forme complicate ad insufficienza del cuore destro;
4) forme associate con altre malattie (molto frequente la tubercolosi).

Queste considerazioni lumeggiano l'importanza pratica del problema delle localizzazioni respiratorie della sifilide, che risulta tanto maggiore in quanto richiamandovi l'attenzione, si nota la frequenza di queste forme sifilitiche pure o associate, che è dimostrata anche dalla esperienza dei casi che si osservano nelle corsie ospitaliere.

Senza voler portare in questa mia nota un largo contributo statistico intendo fissare alcuni punti di notevole importanza pratica, nei casi che nel decorso di circa un anno si sono presentati alla nostra attenzione. Desidero cioè mettere in evidenza quelle lesioni bronchiali e broncopolmonari della sifilide terziaria, che così spesso sfuggono all'indagine diagnostica e far notare quanto spesso la insufficienza del cuore destro, quando risulti apparentemente primitiva, possa essere attribuita a lesioni sifilitiche più o meno evidenti dell'apparato respiratorio.

Caso I. — C. A., di anni 34, da Treviso, cameriera, nubile. Entra in ospedale il 20 gennaio 1928. Madre morta a 34 anni per cardiopatia dopo circa due anni di sofferenze. La paziente non ricorda se la madre ebbe aborti. Padre vivente, soffrì alcuni anni or sono di sciatica, ma attualmente sta

bene. Un fratello, più grande della paziente, è vivente e sano. Nulla nei collaterali per ciò che riguarda la tubercolosi. La paziente si trova a Roma da circa due anni. Ebbe prima mestruazione a 14 anni, le seguenti sempre regolari per quantità, durata e ritmo. Ha avuto l'ultima mestruazione il giorno 14 gennaio. La paziente non ricorda malattie degne di nota e afferma di non aver mai avuto tosse nè catarro. È stata sempre bene fino al maggio 1927 epoca in cui, trovandosi presso una famiglia con bambini affetti da tosse convulsiva, contrasse ella stessa la pertosse, che durò circa due mesi. Residuò una leggera tosse con lieve affanno, specialmente nel salir le scale e nell'affaticarsi per le faccende domestiche; non notò però edemi. La paziente non attribuì grande importanza ai suoi disturbi e potè continuare senza peggioramento le sue abituali occupazioni. Nel dicembre u. s. si presentò una riacutizzazione della tosse con escreato abbondante, respiro profondo a tipo asmatico e modica febbre, durata due giorni. Questi disturbi, sempre abbastanza lievi fino a pochi giorni prima dell'ingresso in ospedale, hanno assunto, nel termine di due o tre giorni, il carattere di una dispnea grave, con cianosi, a forma parossistica che insorgeva la sera e al mattino cessava. Fu diagnosticato come attacco di asma bronchiale.

Il giorno 19 gennaio la paziente in seguito a maggior strapazzo non si sentì bene: ebbe un po' di tosse, affanno e cefalea, disturbi che la costrinsero a mettersi in letto. La stessa notte si manifestò forte affanno, tosse con abbondante espettorato, che la tennero in continua sofferenza e non la lasciarono affatto riposare.

L'appetito è scarso, l'alvo è regolare, la minzione e la diuresi sono normali. Il mattino seguente persistendo, per quanto attenuati, i su notati disturbi la paziente chiede ricovero in Ospedale.

E. O. Condizioni generali discrete. Nutrizione piuttosto scaduta. Tinta cianotica della cute e delle mucose visibili. All'esame dell'apparato linfoghiandolare si riscontrano piccole ghiandole, dure, spostabili, indolenti nelle regioni cervicali. Epitrocleari assenti. Non edemi. Polso 90, molle, ritmico. Respiro dispnoico (32 R), un po' rumoroso con espirazione prolungata. Lingua detersa, umida, nulla al faringe. Nulla a carico del collo. Torace regolare, simmetrico, apici ad uguale altezza, basi abbassate di circa due dita e poco espansibili. Alla percussione suono timpanico su tutto l'ambito polmonare tanto anteriormente che posteriormente. All'ascoltazione sibili e ronchi diffusi, più numerosi a destra, dove si apprezza qualche rantolo a medie e piccole bolle. L'aia cardiaca risulta in parte coperta dal polmone evidentemente enfisematoso. Il cuore deborda di circa un centimetro dalla marginale sternale destra, la punta si localizza con la percussione al disotto della sesta costola sulla mammillare. I toni sono netti, lieve rinforzo del secondo tono polmonare. Non si apprezzano soffi. L'addome è di forma normale, piuttosto avvallato, ben trattabile in tutti i quadranti, indolente. Il fegato e la milza non si palpano.

L'esame del sistema nervoso è completamente negativo. Le pupille sono uguali e ben reagenti alla luce e all'accomodazione.

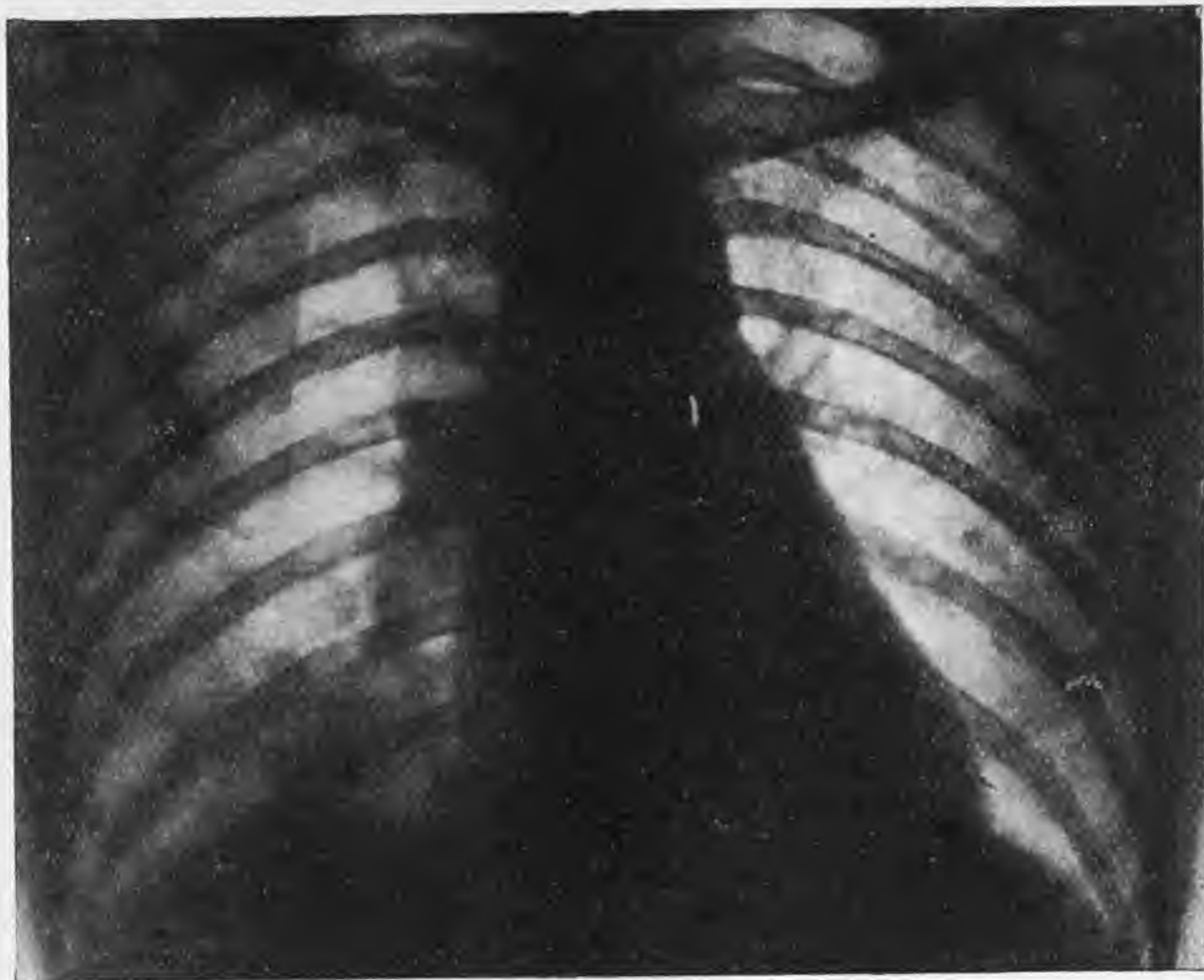
Esame delle urine: albumina tracce, zucchero assente, sedimento negativo.

Decorso: la paziente all'ingresso in Ospedale era in condizioni discrete e presentava solo un po' di tosse con scarso espettorato mucoso e poche linee di febbre; tali condizioni si mantennero invariate per quattro giorni durante i quali fece cure di calmanti, di espettoranti e sostanze balsamiche. Il quinto giorno la paziente si presenta più sofferente, ha una respirazione dispnoica, un catarro bronchiale diffuso e discreta cianosi. La crisi di affanno a tipo asmatico si attenua dopo una iniezione di asmoganglina, ma la notte e il mattino seguente si presenta più grave con cianosi più intensa, tosse stizzosa, difficoltà di espettorazione, polso 120 molle. Si nota che il cuore deborda a destra di circa un dito e che la punta è al sesto spazio sulla mammillare. I toni sono abbastanza netti, non si ascoltano soffi. Si somministra digitale, si praticano iniezioni di canfora, caffeina e asmoganglina. Il 26 gennaio le condizioni della paziente sono assai gravi: la dispnea è molto intensa, la tosse continua, stizzosa, con abbondante espettorato muco-purulento striato di sangue, la cianosi è diffusa, il cuore deborda a destra di circa due dita

dalla marginale sternale, il polso è piccolissimo, quasi impercettibile. Il fegato non si riesce a palpare. Si pratica come estrema *ratio* una iniezione endovenosa di mezzo centigrammo di oubaina. Il giorno 27 la paziente è un po' migliorata, la dispnea e la cianosi sono diminuite, il polso è 140, molle, con qualche aritmia, il cuore deborda a destra soltanto un dito, persistono però al torace i fatti bronchiali diffusi, con rantoli a medie e piccole bolle, ronchi e sibili sparsi. La tosse è meno violenta e dà qualche momento di tregua alla povera inferma.

Intanto l'esame dell'espettorato ripetuto ben tre volte è risultato negativo per il bacillo di Kock. Si nota assenza di cellule eosinofile e di cristalli dell'asma. La cutireazione alla tubercolina è negativa.

All'esame del sangue periferico risultano: globuli rossi 4.500.000, globuli bianchi 6400, Hb. 90, valore globulare = 1.

Formula leucocitaria: Neutrofili 66, mononucleati grandi 4, medi 5, eosinofili 3, forme di passaggio 2, linfociti 20.

Radiografia n. 1.

La pressione arteriosa massima è 140, la minima è 90 (apparecchio del Pachon).

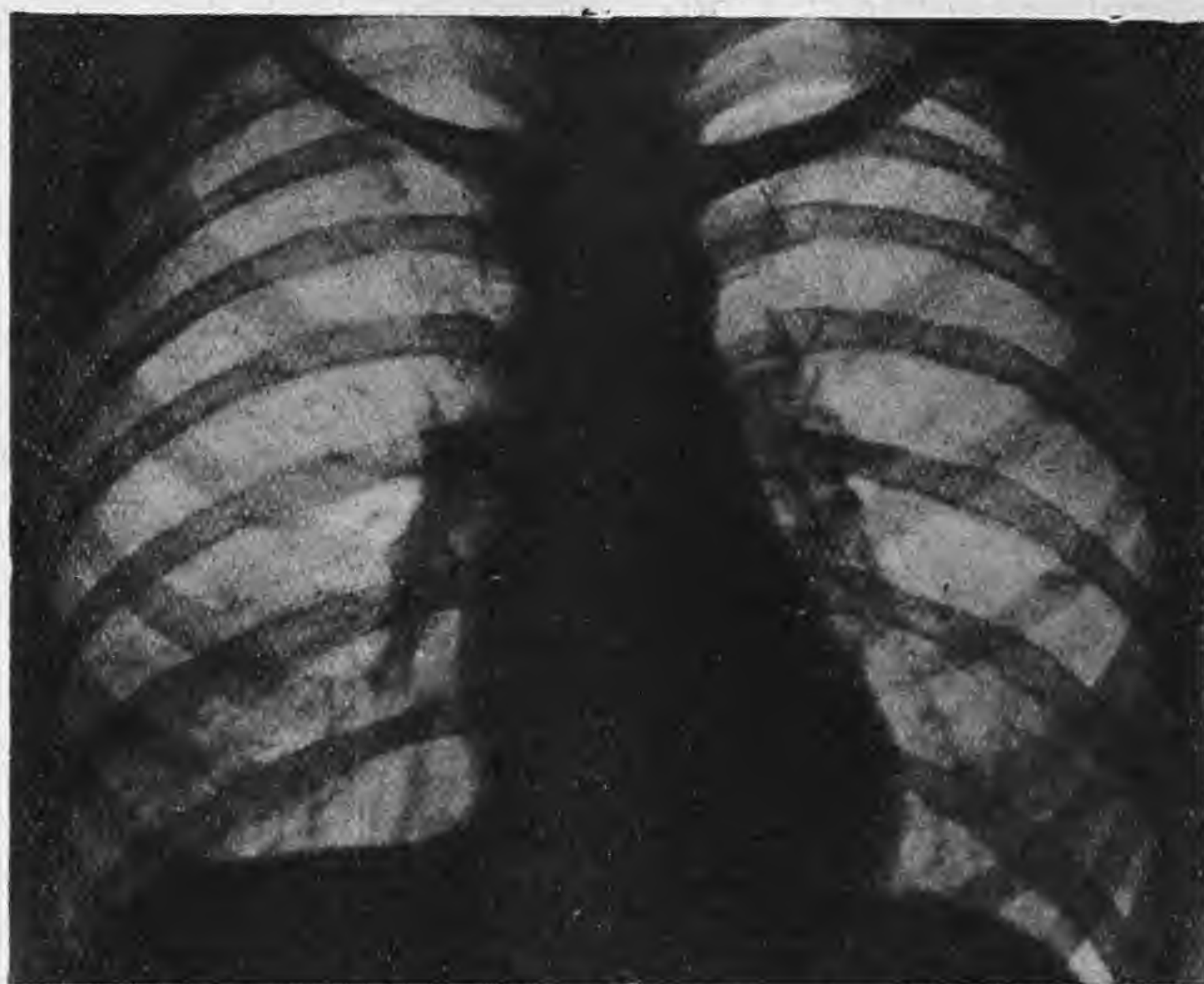
Il 28 gennaio la reazione di Wassermann e di Meiniche nel sangue ha dato risultato nettamente positivo.

La puntura lombare provoca fuoriuscita di liquido limpido a getto. I risultati dell'esame del liquor sono i seguenti: albumina 0,20, Nonne negativa, Pandy negativa, reazione al benzoino colloidale, curva normale. Al sedimento rari linfociti. La Wassermann nel liquor è negativa. Il reticolo è assente.

Radiografia del torace (29 gennaio 1928). — Polmone destro: forte velatura e marezzatura dell'apice che è anche un po' ristretto. Ombre ilari fortemente accentuate con tralci di ombre che vanno in alto e in basso lungo lo spazio interscapolo vertebrale. Opacamento intenso e ineguale alla base con poca distinguibilità ed incertezza nei contorni del diaframma, il quale si trova quasi allo stesso livello del sinistro. Polmone sinistro: maggior evidenza del disegno polmonare, marezzatura nello spazio interscapolo vertebrale. Gangli sparsi calcificati nella metà inferiore del campo. Ombre ilari accentuate. (Prof. Saraceni).

Non appena ottenuto il responso della reazione di Wassermann si inizia subito una cura specifica con iniezioni quotidiane di bijoduro di mercurio e di neosalvarsan settimanali per via endovenosa. L'inferma resta ancora affannata fino al 2 febbraio, poi lentamente ma progressivamente migliora, la

dispnea si attenua, la tosse si calma, l'espettorato è meno abbondante, il cuore torna nei suoi limiti normali. Solo al torace persistono i ronchi e i sibili diffusi. Alla fine di febbraio le condizioni generali sono ormai notevolmente migliorate, la paziente non ha più tosse e non emette che scarso espettorato mucoso e l'ascoltazione del torace dà il modesto reperto di una bronchite diffusa. In tutto il decorso della malattia la paziente è stata sempre apirettica, ha avuto solo febbre a 38,1, durata circa 24 ore, dopo la prima iniezione endovenosa di neosalvarsan.

Una seconda radiografia del 29 febbraio 1928 dà il seguente reperto. Polmone destro: si nota il notevole rischiaramento dell'apice e dello spazio interscapolo vertebrale; sono ancora però evidenti le ombre dell'ilo. Nella base non si vede più ombra alcuna. I contorni del diaframma sono tornati netti e regolari. Si osserva una stria orizzontale che parte a metà altezza delle ombre dell'ilo e raggiunge il limite laterale del torace. Detta stria è abbastanza evi-

Radiografia n. 2.

dente anche alla prima radiografia. Polmone sinistro: Ombre ilari sempre accentuate. Si vedono ancora gangli sparsi calcificati nella metà inferiore del campo (Prof. Saraceni).

Si completa l'esame clinico con l'esame oftalmoscopico (Prof. Mazzantini) e con quello laringoscopico (Dott. Di Girolamo) che risultano completamente negativi.

Diagnosi clinica: lues, broncopolmonite luetica, insufficienza acuta del cuore destro.

Caso II. — S. A., di anni 64, donna di casa, maritata. Ha avuto quattro gravidanze di cui la prima interrotta da aborto al terzo mese. Tre figli sono viventi e apparentemente sani. Ha contratto lues maritale. Fu ricoverata tre anni fa all'Ospedale di S. Gallicano per gomme multiple ed ha fatto una cura antiluetica di joduro e di iniezioni endovenose di neosalvarsan. Da circa due mesi ha cominciato a notare tosse con scarso espettorato, lieve affanno nel salir le scale e lievi edemi agli arti inferiori specialmente la sera. Tali disturbi sono andati sempre più accentuandosi ed in questi ultimi giorni l'affanno è aumentato, si presenta al più piccolo sforzo, si accompagna a cianosi e a edemi diffusi agli arti inferiori e all'addome. Ha frequenti vertigini. L'alvo è regolare, diuresi scarsa, non febbre.

E. O. Condizioni generali gravi. Cianosi intensa, quasi nera, diffusa alla faccia e alle mani. Edemi agli arti inferiori, alla metà inferiore dell'addome e agli arti superiori. La paziente è semiseduta sul letto. Presenta cicatrice da pregressa gomma alla fronte e all'avambraccio sinistro. Polso 120, ritmico a

pressione piuttosto bassa. Respiro dispnoico per intensità e frequenza. Temperatura normale. Torace enfisematoso, simmetrico. Apici ad eguale altezza, basi poco mobili. Suono polmonare chiaro in tutto l'ambito. Sibili e ronchi diffusi, scarsi rantoli a piccole bolle alle basi specialmente a destra. Cuore e vasi: giugulari turgide per stasi venosa con ondulazioni accentuate, pulsazione alla regione della punta del cuore e all'epigastrio. Regione precordiale appena sporgente. Alla palpazione non si apprezzano fremiti. Fascio vascolare ingrandito specie a destra. Cuore deborda a destra di circa tre dita dalla marginale sternale. Punta del cuore al quinto spazio due dita all'esterno dell'emiclaveare. Toni cardiaci oscuri, secondo tono polmonare forte. Non extrasistoli, nè soffi. Addome tumido, con pareti edematose, poco trattabile, indolente. Presenza di liquido libero nel peritoneo. Il fegato deborda di circa tre dita dall'arcata costale, aumentato di consistenza a margine liscio, indolente. La milza non si palpa. L'esame del sistema nervoso è negativo. Le pupille sono uguali e reagenti alla luce e all'accomodazione.

Esame delle urine: albumina presente in tracce, al sedimento leucociti rigonfi, qualche emazia e cilindri jalini. Lo zucchero è assente. L'esame dell'espettorato è negativo per il bacillo di Koch. L'esame del sangue periferico: globuli rossi 7.600.000, globuli bianchi 8.000, Hb 90.

La reazione di Wassermann nel sangue è risultata negativa.

Il 23 aprile 1926 la paziente portata allo schermo radioscopico presenta: Cuore molto grosso specialmente a destra, la punta batte al quinto spazio a poca distanza dal limite laterale della gabbia toracica. Gibus in corrispondenza dell'arco medio di sinistra. Nelle varie posizioni oblique si osserva un gibus nella parte più alta dello spazio retrocardiaco. In corrispondenza della regione sopra ilare di sinistra si osserva un focolaio di addensamento polmonare dove è visibile una ghiandola calcificata.

Decorso: la paziente entra in ospedale il 16 aprile 1926 in condizioni molto gravi per la dispnea, per la cianosi intensa e per gli edemi diffusi. Ha tosse con scarso espettorato, senza febbre. Si pratica un salasso di circa 300 cmc. di sangue e si ordinano iniezioni eccitanti, digitale e teobromina. Dopo tre giorni l'inferma è un po' migliorata, la cianosi e gli edemi sono un po' diminuiti e si ha un progressivo aumento della diuresi. Il 18 aprile si inizia una cura di iniezioni giornaliere di bijoduro di mercurio e dopo circa quindici giorni le condizioni della paziente sono assai migliorate, il cuore destro è appena debordante dalla marginale sternale e la cianosi e gli edemi sono scomparsi. Esce il giorno 14 maggio 1926 perchè si sente bene e desidera riprendere le sue abituali occupazioni.

Diagnosi clinica: lues, broncopolmonite cronica nel lobo superiore sinistro. Insufficienza grave del cuore destro.

Caso III. — M. E., di anni 19, nubile, cucitrice. Madre vivente e sana, ha avuto 12 gravidanze a termine, non aborti. Padre morto di epitelioma epatico. Un fratello morì di meningite, altri quattro di malattie imprecisate. La paziente ebbe allattamento materno, non ricorda di aver sofferto malattie nell'infanzia. A 11 anni fu operata di tonsillectomia. Mestruata a 13 anni, mestruazioni sempre regolari per quantità, durata e ritmo, e l'ultima si manifestò 20 giorni or sono. Da circa un anno la paziente va soggettta a tumefazione delle glandole cervicali, una delle quali ha suppurato circa due mesi or sono. Accusa inoltre tosse con modica quantità di espettorato muco-purulento, affanno che si accentua nelle più lievi fatiche e gonfiore agli arti inferiori che scompare con il riposo. Non febbre nè sudori notturni nè dimagrimento. L'appetito è conservato, l'alvo è regolare, la diuresi e la minzione normali. Entra in ospedale il 14 giugno 1927.

E. O. Condizioni generali assai depresse, aspetto sofferente, nutrizione buona, colorito della pelle pallido, cianosi del viso. Cicatrice aderente in corrispondenza della regione cervicale sinistra. Dispnea piuttosto intensa con carattere espiratorio. Scarsi edemi premalleolari. Piccole glandole dure, spostabili, indolenti si palpano nelle comuni stazioni. Epitrocleari presenti in ambo i lati. Polso 110 molle, ritmico. Lingua un po' impaniata, umida. Nulla al faringe. Macrodontia degli incisivi superiori con diastasi. Torace regolare simmetrico. Fremito vocale tattile conservato. Apici ad uguale altezza, basi

abbassate di circa due dita poco mobili. Suono chiaro timpanico in tutto l'ambito polmonare. All'ascoltazione si notano ronchi e sibili diffusi in tutto il torace. Cuore e vasi: lievi pulsazioni alle regioni carotidee. Regione precordiale non appare sporgente. Non si palpano fremiti. Cuore in parte coperto, non deborda a destra. Punta al quinto spazio intercostale sull'emiclaveare. Toni netti, secondo tono polmonare rinforzato, non si ascoltano soffi. Addome di forma e volume normali, trattabile, indolente su tutti i quadranti. Il fegato si palpa all'arco, milza non si palpa. L'esame del sistema nervoso è negativo. Pupille uguali e reagenti alla luce e all'accomodazione.

L'esame delle urine è negativo. L'esame dell'espettorato è negativo per il bacillo di Koch. La cutireazione alla tubercolina è negativa. La reazione di Wassermann e di Meinike sono positive complete nel sangue. All'esame del sangue periferico si riscontrano: globuli rossi 3.500.000; globuli bianchi 7.200; Hb 85; valore globulare 1,1. Formula leucocitaria è normale.

L'esame radioscopico del torace dà il seguente reperto: Iperluminosità di ambedue i campi polmonari ed anche degli apici. Forte aumento bilaterale delle ombre dell'ilo con addensamento circostante specialmente a destra.

Decorso. La paziente all'ingresso in ospedale presenta accessi di dispnea a tipo asmatico ed è un po' cianotica nel viso. È febbricitante ed ha tosse piuttosto secca e scarso espettorato. I comuni calmanti e le iniezioni di adrenalina calmano per poco tempo l'inferma che di bel nuovo è in preda alle sofferenze causate dalla tosse, dalla dispnea e dal catarro secco. La febbre irregolare, intermittente, a giorni modica (37,6) a giorni alta (39,6) con periodi di apiressia dura per circa due mesi e mezzo. Riscontrata la Wassermann positiva completa nel sangue dopo quindici giorni di degenza, viene instituita una cura specifica a base di iniezioni endovenose di neosalvarsan e di iniezioni intramuscolari di bijoduro di mercurio. Dopo una decina di giorni di cura la dispnea è diminuita, la paziente si sente meglio e presenta anche una certa remissione nella temperatura, che scompare poi completamente ai primi di agosto e cioè dopo circa due mesi di cura. Anche le crisi asmatiche sono quasi cessate e la tosse e l'espettorato non dànno più noia all'inferma. L'ascoltazione del torace fa notare soltanto una inspirazione aspra con espirazione prolungata e assenza di fatti umidi. Quando la paziente esce dall'ospedale il 27 settembre 1927 dopo una serie completa di iniezioni di neosalvarsan e circa 30 iniezioni di bijoduro di mercurio le sue condizioni sono quasi normali, il respiro è tornato tranquillo e l'esame del torace non presenta che i segni di un enfisema polmonare di modico grado.

Diagnosi clinica: lues, bronchite cronica a tipo asmatico.

Prima di fare le nostre considerazioni sopra i casi clinici su riportati, è necessario dimostrare che ci troviamo di fronte non solo a soggetti luetici, ma che le manifestazioni dell'apparato respiratorio siano da attribuirsi alla lues. Intanto possiamo affermare con sicurezza assoluta che le nostre malate sono luetiche, le prime due per la completa positività della reazione di Wassermann nel sangue, la terza perchè confessa di lue maritale e poi per la contemporanea presenza di manifestazioni sifilitiche in altre parti del corpo. (Esiti di gomme alla fronte e all'avambraccio sinistro). Per dimostrare la specificità delle manifestazioni broncopolmonari purtroppo la ricerca della spirocheta pallida nell'espettorato, che ci darebbe la prova di certezza, non è di facile attuazione. La difficoltà di ritrovarla e di differenziarla dai spirocheti boccali è tale da non potere attribuire a questa indagine un'importanza pratica, come risulta anche dalle mie ricerche. Restano quindi per risolvere il problema diagnostico i criterii di esclusione e il criterio *ex juvantibus*, ai quali si deve attribuire una grande importanza.

Nel primo caso l'inizio subdolo della malattia dopo una tosse convulsa, la tosse con l'espettorato abbondante muco-purulento, la febbre, la localizza-

zione apicale e la presenza di calcificazioni all'esame radiologico, potevano logicamente far pensare ad una forma di tubercolosi polmonare e persino ad una miliare, tanto erano imponenti in un dato momento, la dispnea e la cianosi. Mentre però tutto sembrava deponesse per una tubercolosi, mancava il dato fondamentale di certezza costituito dalla presenza del bacillo di Koch nell'espettorato. Esclusa la tubercolosi si poteva porre la diagnosi di un asma essenziale, ma la mancanza dei tipici attacchi di asma con la dispnea prevalentemente espiratoria, l'assenza dell'espettorato caratteristico, con cellule eosinofile, cristalli e spirali dell'asma, la presenza della febbre ed il decorso stesso della malattia facevano mettere da parte questa diagnosi. Accenniamo appena all'ipotesi di un asma uremico, perchè l'esame di urine risultava assolutamente negativo per una lesione renale.

La reazione di Wassermann trovata positiva nel sangue fece sorgere il sospetto che le lesioni broncopolmonari potessero essere in rapporto con la lues e ci consigliò di iniziare senz'altro una intensa cura specifica. Infatti il decorso della malattia e il rapido miglioramento della paziente, che ha completamente trasformato il quadro clinico, ma sopratutto il radiologico, ci confortò nell'ipotesi di una lues broncopolmonare.

Nella seconda inferma il focolaio broncopolmonare sarebbe certamente sfuggito all'indagine clinica se non avesse soccorso la radioscopia. In questo caso, messa da parte la tubercolosi, per le ragioni già ricordate, poteva ammettersi il sospetto di sifilide broncopolmonare perchè si trattava di soggetto luetico e perchè la cura specifica aveva dato degli ottimi risultati. Ma questa inferma oltre le lesioni polmonari presentava una cianosi intensa con dispnea e un notevole ingrandimento dei diametri del cuore. Questi sintomi potevano essere spiegati nel caso in esame o da una cardiopatia valvolare o da una nefrite cronica. Non si poteva ammettere l'esistenza di un vizio valvolare per la mancanza di qualsiasi soffio all'ascoltazione del cuore e poi per l'assenza nell'anamnesi di quelle malattie che giustificassero la comparsa di un vizio cardiaco (reumatismo articolare acuto, infezioni da streptococco, ecc.). Per pensare alla nefrite cronica avremmo dovuto logicamente trovare un ingrandimento del cuore sinistro ed invece noi lo abbiamo riscontrato a preferenza nel cuore destro all'esame radiologico. Per spiegare questa insufficienza del cuore noi dovremo allora invocare altre cause come diremo in appresso. Concludiamo allora di trovarci di fronte a lesioni broncopolmonari di origine luetica.

La terza osservazione si presenta molto più semplice della precedente, poichè i dati anamnestici dell'inferma (presenza di infiammazione cronica delle ghiandole cervicali con ulcerazioni); la tosse, l'espettorato, la presenza di addensamento polmonare nelle regioni ilari e il decorso clinico facevano sorgere il sospetto di una tubercolosi localizzata nella regione ilare, e prevalentemente nella zona parailare di destra. Senonchè anche qui l'esame dell'espettorato ha dato sempre risultato negativo, mentre è completamente positiva la reazione di Wassermann nel sangue. In questo caso si può soltanto discutere la diagnosi differenziale con una sifilide broncopolmonare, ma per tale discussione non abbiamo purtroppo elementi clinici o radiologici tali da potere ammettere una forma tubercolare o sifilitica. La negatività dell'espettorato

non è sufficiente per escludere una tubercolosi, come la positività della reazione di Wassermann non dà la certezza che una data lesione debba essere attribuita alla lues. A complicare questo stato di cose si aggiunge l'associazione della lues e della tubercolosi che è abbastanza frequente. L'unico elemento che ci può essere di guida alla diagnosi rimane il criterio *ex juvantibus*, che anche in questa inferma ha dato risultati insperati, poichè la cura specifica ha fatto sparire la febbre, l'affanno, la tosse e l'espettorato ed ha portato alla guarigione clinica la paziente. Dobbiamo pertanto anche nel caso citato porre la diagnosi di lues broncopolmonare.

La broncopolmonite sifilitica può presentare nella sua evoluzione diversi stadi, dalle prevalenti lesioni bronchiali fino alla sifilide del polmone propriamente detta, ove predominano le alterazioni parenchimatose caratteristiche. La malattia si presenta di solito insidiosamente con i fenomeni di una bronchite subacuta o cronica, con periodi di riacutizzazione; il malato accusa un senso di costrizione al petto e poi disturbi del respiro, dispnea continua assai intensa e ad accessi a tipo asmatico, tosse secca, ronchi sibili e rantoli diffusi e segni di enfisema polmonare più o meno intenso. Talvolta si ha l'impressione di trovarsi di fronte ad un infermo affetto da una stenosi tracheo-bronchiale (vedi primo caso).

La pleura in genere reagisce e lascia sentire sfregamenti, una diminuzione del murmure vescicolare od anche delle zone ipofonetiche.

L'espettorato può essere scarso, talvolta abbondante da simulare persino una dilatazione bronchiale, mucoso o muco-purulento, spesso tinto di sangue, senza che questa eventualità debba necessariamente fare ammettere una tubercolosi polmonare, perchè, come è noto, la combinazione tubercolosi e sifilide non è affatto una rarità. La temperatura resta in genere normale, ma piccole elevazioni termiche non sono infrequenti nelle alterazioni luetiche broncopolmonari, anche a prescindere dalla coesistenza di una bronchite acuta (vedi terzo caso).

Il quadro clinico della sifilide broncopolmonare non si presenta soltanto con le modeste manifestazioni del catarro cronico dei bronchi, ma può comprendere anche altri sintomi, come la dispnea e la cianosi, che debbono essere considerati come l'espressione dell'insufficienza del cuore. Questa insufficienza si manifesta sopratutto a carico del cuore destro ed è opportuno qui ricordare che autori argentini hanno notato per primi il fatto clinico e ad esso hanno attribuito tutta l'importanza che merita.

Già nel 1901 Ayerza sotto il nome di cardiaci neri, aveva notato la fase terminale d'una asistolia, sopravvenuta su un terreno polmonare cronico e nel 1905 P. Escudero dimostra che la malattia è dovuta alla coesistenza della sclerosi dell'arteria polmonare e della sifilide bronchiale. Si viene così a delimitare una nuova sindrome di cui però tanto il sustrato anatomico che la patogenesi sono ancora in discussione.

Ayerza e Arrilaga credevano (1912) che il sustrato della così detta malattia nera consistesse nella sclerosi dell'arteria polmonare consecutiva a lesioni croniche del polmone e specialmente alla bronchite cronica. Dieci anni dopo Arrilaga abbandona la sua precedente opinione e considera quale sustrato

anatomico fondamentale della cardiopatia nera la sclerosi primitiva dell'arteria polmonare di natura sifilitica e ammette come secondari e non necessari i fenomeni broncopolmonari. Escudero riprende lo studio di questa sindrome già intrapreso fin dal 1905 e considera la malattia di Ayerza composta di tre elementi coesistenti nello stesso soggetto e cioè: 1) la sifilide bronchiale; 2) la sclerosi obliterante dell'arteria polmonare; 3) la cianosi con poliglobulia a reazione fisiologica.

Clinicamente la malattia presenta diversi stati: il primo, il periodo bronchiale in cui dominano i fatti catarrali con tosse, espettorato, spesso attacchi di asma, poliglobulia; il secondo in cui ai sintomi precedenti si aggiungono i segni iniziali dello scompenso cardiaco a carico della sezione destra (dispnea, cianosi, dilatazione del cuore prevalentemente a destra), il terzo periodo infine dell'insufficenza cardiaca cronica grave, del cardiaco nero, con cianosi diffusa e accentuatissima, che ricorda le malattie del polmone che terminano con la asistolia del cuore destro. È bene notare che questi diversi stadi della sifilide broncopolmonare non seguono sempre la descritta evoluzione, poichè in pratica noi possiamo riscontrare malati in uno qualsiasi dei diversi periodi, senza che vi siano state manifestazioni degli altri.

Il fondamento anatomo-patologico di questa sindrome è dato da una sclerosi bronchiale e peribronchiale diffusa e da lesioni dell'arteria polmonare e dei suoi rami, che possono arrivare fino all'obliterazione. La sifilide broncopolmonare si presenta sotto forma di focolai o di isolotti distinti perduti in mezzo ad un parenchima normale o più spesso enfisematoso. Si deve notare che questo enfisema insulare presenta d'ordinario una disposizione circolare concentrica al focolaio specifico. È frequente notare che le alterazioni prodotte dalle spirochete colpiscono un gruppo di lobuli polmonari: in questo focolaio si sviluppano broncopatie sclerotiche, intralobulari e perilobulari, spesso sistematiche con ulcerazioni, vegetazioni e ectasie, con le cavità spesso ripiene di un essudato infiammatorio con i caratteri del muco pus. Un dato istologico importante consiste nella presenza di minimi noduli infiammatori subacuti che si sviluppano all'interno o vicino a questa lobulite a carattere sclerotico e che costituiscono delle formazioni gommose submiliari. Talvolta si scopre una bronchiolite nell'interno dei lobuli di cui le pareti ispessite all'estremità da un tessuto infiammatorio infiltrato di follicoli costituiti da linfociti e plasmociti riescono talvolta ad obliterare il lume aereo, mentre gli alveoli peribronchiali invasi dallo stesso tessuto di granulazione vengono distrutti o al contrario divengono enfisematosi.

E un fatto ormai accertato e su cui tutti gli autori sono d'accordo l'ammettere che le lesioni bronchiali e pribronchiali siano di natura sifilitica; non si è invece concordi nella interpretazione delle lesioni arteriose polmonari, che per alcuni (Bracchetto-Briand) sono di origine ateromatosa, mentre per altri (Scott Warthin) si tratta di vere e proprie arteriti da attribuirsi alla infezione luetica.

Nella esposizione dei casi clinici e specialmente nel primo e nel secondo caso abbiamo constatato che le lesioni broncopolmonari si accompagnano con l'insufficienza del cuore destro, più o meno grave e che si manifesta con le modificazioni dei diametri del cuore, con la dispnea e con la cianosi. Questi

sintomi che sono abbastanza evidenti nel caso primo assumono una forma abbastanza grave nel secondo come se si assistesse alle fasi diverse di uno stesso processo patologico che influisca in modo più o meno grave sulla funzionalità del cuore destro. Come noi allora potremmo spiegare questa insufficienza cardiaca se si esclude la presenza di lesioni valvolari o di alterazioni renali? Noi non potremmo certamente spiegare tale fatto solo con la presenza delle modeste lesioni broncopolmonari riscontrate nei nostri casi e allora noi dovremmo necessariamente invocare altre cause che ci diano la ragione del fatto clinico.

È nota la tendenza che ha la lues di colpire i vasi arteriosi e si comprende come possano esistere anche lesioni a carico dei vasi polmonari. Alcuni autori (Lamby e Thomer) formano due gruppi di arteriti polmonari: le arteriti sifilitiche e le sclerosi arteriose nei sifilitici; fra le prime sono comprese le arteriti secondarie alla sifilide bronchiale descritte da Escudero, nelle quali, ai sintomi bronchiali si associa l'insufficienza del cuore destro.

Noi allora potremmo interpretare questa insufficienza mettendola in rapporto non solo con le lesioni polmonari, ma con le probabili alterazioni dell'arteria polmonare, le quali costituiscono un ostacolo serio alla funzionalità del cuore destro, che deve risentire in modo più o meno grave, di queste aumentate esigenze del piccolo circolo.

Questa insufficienza può insorgere improvvisa o a poco a poco, può durare poche settimane come degli anni e ciò che è importante può manifestarsi apparentemente primitiva, decorrendo latenti le lesioni broncopolmonari.

Se la diagnosi clinica presenta praticamente molte difficoltà, non meno ne presenta la diagnosi radiologica, poichè non esistono immagini tali da consentire una interpretazione etiologica. Si notano però in genere tralci di ombre e marezzature più o meno nette, che partendo dall'ilo si estendono a ventaglio nel campo polmonare. Talvolta non è facile nemmeno l'interpretazione dei tratti arborescenti, perchè tali immagini possono rappresentare o una sclerosi bronchiale o una sclerosi dell'arteria polmonare. Le difficoltà aumentano quando il cuore è insufficiente, perchè la stasi che si manifesta nel piccolo circolo non lascia comprendere se il disegno vascolare è dovuto a congestione oppure ad alterazioni vere e proprie dei vasi. Secondo alcuni autori la caratteristica essenziale della sifilide bronchiale consisterebbe nella presenza di parecchie immagini anulari sparse nelle regioni perilari, immagini verosimilmente determinate da un tessuto sclerotico sistemato attorno ai tronchi bronchiali più grossi, i quali esaminati in posizione ortoröntgengrada si manifestano radiologicamente in forma di cerchi opachi; si potrà notare inoltre un addensamento ilare più o meno accentuato e alcune ombre di diversa intensità dovute a focolai di infiltrazione o di calcificazione. Gli apici in genere non sono presi e alle basi possono riscontrarsi alterazioni pleuriche.

Nel nostro caso N. 1 meglio studiato e seguìto radiologicamente abbiamo constatato l'esistenza di lesioni apicali a destra, marezzatura diffusa nei campi polmonari, addensamento nelle regioni ilari e opacamento della base destra con poca distinguibilità dei contorni del diaframma. Tali lesioni sono notevolmente migliorate in seguito alla cura come possono far fede le radiografie. Nel secondo caso oltre un notevole ingrandimento dell'aia cardiaca special-

mente a destra si è notato un focolaio di addensamento polmonare con calcificazione nel lobo superiore sinistro. Nel terzo caso infine si è semplicemente constatata una accentuazione delle ombre ilari, con addensamento evidente a destra.

Si può concludere con l'affermare che la radiologia non può allo stato attuale autorizzare una diagnosi di natura di queste lesioni a tipo sclerotico, che come è noto, possono essere dovute a cause diverse, fra le quali le più comuni si riducono alla sifilide e alla tubercolosi. Praticamente il problema diagnostico si impernia fra queste due malattie: depone per un processo tubercolare la presenza di una sclerosi a ramificazioni fini con localizzazione ilo-apicale, la presenza di focolai di calcificazioni o di caverne; depone per un processo sifilitico l'esistenza di arborizzazioni grossolane che dall'ilo vanno verso il parenchima polmonare, la presenza della sclerosi peribronchiale a tipo anulare, l'assenza di lesioni apicali, di calcificazioni o di caverne. Ma praticamente come abbiamo visto nei nostri casi, l'interpretazione delle radiografie è tutt'altro che facile e probabilmente la radiologia non potrà mai formulare una diagnosi di natura, se questa non viene corredata dall'esame clinico o dalle ricerche di laboratorio.

La prognosi delle lesioni broncopolmonari di natura sifilitica nel primo periodo non desta in genere eccessive preoccupazioni, perchè i malati all'infuori della tosse e del catarro non avvertono notevoli disturbi e non presentano una ripercussione nel loro stato generale. Qualora però si accompagnino segni di insufficienza cardiaca, la prognosi va tenuta riservata, potendo persino essere minacciata la vita degli infermi (vedi primo caso). D'altra parte i disturbi cardiaci possono anche migliorare sopratutto se coll'intervento rapido della cura si riesce a contenere il processo morboso. Nella valutazione del prognostico si deve anche tener conto della eventuale associazione con la tubercolosi, la quale non fa certo che aggravare le condizioni dei malati, per quanto sia noto come spesso una tubercolosi che insorge in un terreno luetico, ha tendenza a manifestarsi con alterazioni a tipo sclerotico. È certo più grave una lue che si svolge in un terreno tubercolare, che non una tubercolosi che si manifesta in un terreno luetico.

Non appena vi sia un sospetto di lues broncopolmonare è doveroso iniziare immediatamente una intensa cura antiluetica per far regredire tutte quelle lesioni ancora iniziali e passibili quindi di guarigione. È certo che molti malati si sono enormemente giovati della cura, per quanto questa possa incontrare delle resistenze in quei casi nei quali si sono formate delle vere alterazioni sclerotiche. La cura specifica ha causato una vera resurrezione nel nostro caso N. 1 che aveva raggiunto delle condizioni talmente gravi, da ritenersi ormai disperate; eppure la costanza e continuità della cura ha in poche settimane completamente cambiato il prognostico. Anche la radiografia dimostra con evidente chiarezza il rapido e netto attenuarsi delle lesioni broncopolmonari. Così le altre due malate si sono giovate abbastanza delle cure fatte e sono uscite dall'Ospedale in buone condizioni.

Saranno usate iniezioni endovenose di neosalvarsan e preparati mercuriali per via intramuscolare, oltre tutte quelle altre cure coadiuvanti in rapporto alle necessità del caso (iniezioni eccitanti, balsamici, calmanti, ecc.).

L'associazione sifilide-tubercolosi non deve ritenersi contraria alle cure specifiche a meno che non insorgano speciali controindicazioni, come uno stato generale assai grave, un'emottisi, ecc. Al solo sospetto di una bronchite cronica di natura sifilitica è doveroso instituire una pronta cura, perchè vi è sempre la possibilità che sotto l'influenza di un trattamento specifico si verifichi un notevole miglioramento od anche la guarigione.

BIBLIOGRAFIA.

Gran parte della bibliografia dell'argomento si trova nel lavoro di R. Bneda: *La bronchite chronique syphilitique.* G. Doin, éditeur, 1927.

A. Giraud. *Contribution à l'étude des granulies chroniques du poumon.* Paris Médical, 25 juin 1927.

Escudero Pedro. *Les cardiaques noirs et la maladie de Ayerza.* Archives des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, t. XIX, n. 7, juillet 1926.

Ferrio. *La diagnosi clinica delle malattie interne.* Un. Tip.-Ed. Torinese, 1925.

Ficacci. *Di alcuni casi di sifilide polmonare.* Riv. Ospitaliera, 15 febbr. 1921.

Jacques Dalsace. *Bronchites chroniques avec sclérose pulmonaire.* Thèse de Paris.

M. Letulle. *La syphilis pleuro-pulmonaire dans le poumon.* Paris, 1924.

M. Macaigne et P. Nicaud. *La sclérose nodulaire du poumon.* Presse Médic., 1928, fasc. 13.

Id. Id. *La sclérose nodulaire du poumon à type miliaire; rélation entre les lésions et les imagines radiologiques.* Société Anatomique, 1° dicembre 1927; Société de la Tuberculose, 10 dic. 1927; Société de Radiologie médicale de France, 10 genn. 1928.

Id. Id. *Les formes latentes de la syphilis pulmonaire.* Presse Médic., 1926, n. 25.

M. Lambry et Marcel Thomas. Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris, 20 genn. 1927.

Pontano. *Contributo alla conoscenza clinica e radiologica della sifilide polmonare.* Policlinico, Sez. Pratica, 1920, fasc. 46.

Sergent et R. Benda. *Les formes bronchiques de la syphilis tertiaire.* Acad. de Méd., 1 mars 1927.

Stinson. *Syphilis of the Trachea and Bronchi.* Am. Journ. of the Med. Science, CLXI, pag. 749, 1921.

Tylecote. Lancet, 1927, 24 settembre.

III.

Ospedale al Policlinico Umberto I - Roma - Padiglione VI
Primario: Prof. Giuseppe Panegrossi

Emorragie spontanee subaracnoidee ed eredo-lues

per il dott. Mario Faberi, aiuto medico.

L'emorragia subaracnoidea spontanea rappresenta una evenienza morbosa di rarità tutt'altro che estrema.

Il Symonds, in una statistica di 262 casi di emorragie meningee, ne cita 68 con caratteri indubbi di spontaneità.

Nei trattati classici non se ne trovano però che dei cenni più o meno vaghi, e bisogna leggere le singole memorie, pubblicate dai vari osservatori, per apprendere come, in realtà, si tratti di un quadro morboso ben definito, per i suoi sintomi e il suo decorso.

Si discute invece ancora sui fattori etiologici e patogenetici che provocano la comparsa di detto quadro, e si trovano esposte ipotesi piuttosto disparate, suffragate dal prevalere nei singoli casi di uno o dell'altro sintoma.

La confusione con emorragie endocraniche di altra origine non deve esser fatta.

Con la denominazione generica di emorragia intracranica in senso lato, s'intende, ad esempio, indicare tutt'altra evenienza: emorragie cioè che avvengono nella sostanza cerebrale, seguite talora da invasione dei ventricoli da parte del sangue stravasato, e accompagnate dalla comparsa del quadro gravissimo dell'*ictus* apoplettico (emorragia cerebro-meningea).

Vi è anche un altro gruppo assai numeroso e ben distinto di emorragie che avvengono tra la parete ossea e la dura madre: « emorragie epidurali », nelle quali pure la puntura lombare piò dare esito a liquido ematico.

Nelle prime epoche della vita, ad esempio, queste emorragie non sono rare, e molte delle sindromi del Little constatate poi all'inizio della stazione eretta e della deambulazione, devono riportarsi a tale causa.

Nelle varie età, poi, ancor più frequenti sono le evenienze morbose che possono originare emorragie meningee: traumi, affezioni vascolari (trombosi dei seni, aterosclerosi, aneurismi, ipertensione); malattie emorragipare (emofilia, scorbuto, porpora, leucemie); malattie infettive (vaiuolo, scarlattina, tifo, influenza); intossicazioni (pachimeningite emorragica interna degli alcoolizzati); affezioni del cervello e delle meningi (encefalite epidemica, meningiti tubercolari, meningite cerebrospinale, tumori cerebrali).

Anche la sifilide acquisita deve essere citata a tal proposito, con comparsa dell'emorragia in periodo precoce (10 mesi dopo l'ulcera, in un caso di Schaëffer) o tardiva, per lesioni vasali o per ipertensione.

Tutto un complesso, insomma, di stati morbosi svariatissimi in cui, accanto agli altri sintomi, appare quello della emorragia meningea.

Potremo, per chiarificazione, raggruppare tutte queste sotto il nome di: « Emorragie sintomatiche », distinguendole così dalle altre che vogliamo considerare, e che chiameremo « Emorragie spontanee od idiopatiche ».

Intanto, per stabilire esattamente che cosa s'intenda per emorragie sottoaracnoidee spontanee, diremo che si tratta di emorragie originatesi negli spazi subaracnoidei, e provenienti dai vasi che decorrono quivi e nella pia madre (la aracnoide propriamente detta è sprovvista di formazioni vasali). Il luogo di predilezione è rappresentato dalla superficie del cervello, da dove il sangue stravasato si diffonde, infiltrando eventualmente la pia, ed apparendo nel liquor.

Il loro carattere di spontaneità sarebbe stato messo in luce, per la prima volta, secondo gli autori francesi, da Follet e Chevrel, in un lavoro comparso nel 1910. Ma già nel 1905 ne pubblicava tre casi Ascoli, corredati da ampio e documentato studio anatomico e sintomatologico.

In seguito, moltiplicatesi le osservazioni, si stabilirono meglio i limiti, e se ne precisò la sintomatologia clinica.

L'inizio della malattia è brusco, e ricorda quello di una grave emorragia cerebrale, con intensa cefalea e dolori forti alla nuca, per i quali il malato emette talora grida acute.

Il periodo iniziale è però spesso preceduto da un altro periodo, più o meno lungo, durante il quale i pazienti sono andati soggetti a svogliatezza, astenia, e crisi di emicrania, le quali, come vedremo in seguito, possono aver valore notevole nella discussione patogenetica.

I dolori vanno aumentando progressivamente nel corso di poche ore o di

giorni. Il sopore e il subdelirio possono poi apparire, e tutto ciò è in rapporto alla rapidità con la quale si produce il versamento sanguigno.

Al dolore si aggiungono per lo più vomiti. Il polso è nettamente rallentato. La temperatura può essere pressochè normale, o presentare oscillazioni modiche, intorno ai 38° C.

Il sensorio resta in genere libero, e il paziente comprende bene il proprio stato, e lo descrive con chiarezza. Vi è insonnia.

L'esame obbiettivo permette di rilevare tutti i segni delle affezioni meningee: posizione caratteristica a cane di fucile, rigidità della nuca e del tronco, sintoma di Kernig e di Brudzinsky. I riflessi tendinei sono in genere assai indeboliti, od anche aboliti del tutto. Nelle forme gravi, specialmente se vi è coma, apparisce anche il segno di Babinsky (bilaterale, oppure solo monolaterale, come accade nei casi in cui coesiste quale complicazione una emiplegia).

L'esame oftalmologico non fa rilevare lesioni oculari e il « Fundus oculi » è in genere pochissimo alterato.

Tutto il quadro morboso può cambiar di giorno in giorno, ed una nuova emorragia può farlo peggiorare improvvisamente. Il Babinsky anzi parla di una vera forma di : « Hémorragie méningée avec rechute ».

Comunque, per spiegare i vari sintomi, bisogna ritenere che il sangue stravasato agisca come un corpo estraneo irritante le meningi.

La diagnosi clinica deve basarsi, oltre che sui sintomi suddescritti e sul decorso, sul reperto della puntura lombare.

Questa sarà eseguita con la tecnica consigliata da Tuffier e Milian, facendo cioè raccogliere il liquido frazionatamente in tre tubi successivi. Si vedrà allora che l'aspetto ematico si conserva in tutti e tre, in maniera da permettere di escludere che l'emorragia meningea sia dovuta a puntura acciden tale dei vasi, da parte dell'ago.

Si otterrà dunque un liquor a pressione aumentata e d'aspetto vario, a seconda della quantità di sangue in esso contenuto. Si potrà cioè avere un liquido nettamente ematico, o un liquido solamente xantocromico, per avvenuta emolisi.

Con la centrifugazione prolungata si metteranno in evidenza quantità variabili di globuli rossi ben conservati o solamente di ombre di emazie, e numerosi globuli bianchi.

Tale pleiocitosi è l'espressione della irritazione meningea, e mentre all'inizio prevalgono i polinucleati, a poco a poco prendono il sopravvento i mononucleati, fino allo stabilirsi di una linfocitosi.

Il comportamento della reazione di Wassermann nel liquor non è stato attentamente studiato da tutti gli autori, e se ne terrà parola nella discussione patogenetica.

Per quel che riguarda la prognosi, vi sono casi fortuiti in cui i sintomi regrediscono lentamente per scomparire del tutto dopo qualche settimana, con ritorno del liquor ad aspetto e costituzione normale.

In casi gravi, invece, il peggioramento può avvenire rapidamente, e la morte sopraggiunge, spesso con fenomeni di compressione bulbare.

Sono stati descritti anche dei casi in cui si stabilì una vera e propria sindrome di Korsakoff, con delirio, irrequietezza motoria, confabulazione, analogamente a quanto si osserva nella polinevrite alcoolica.

Troviamo descritto da Guillain un sintoma da lui riscontrato qualche volta, e rappresentato da una albuminuria massiva (albumina dal 2 al 20 : 1000), che ha però carattere transitorio, perchè sparisce rapidamente, senza lasciare reliquati di sorta. Analoghe osservazioni furono fatte da Goldflam e da Genest e Lafond.

Sembra che la prognosi possa stabilirsi tanto più buona per quanti più giorni decorrono dall'inizio della malattia, ed anche le complicazioni: emiplegia, sindrome di Korsakoff, albuminuria, non influiscono eccessivamente sul giudizio prognostico. Le recidive, per quanto possibili, sarebbero piuttosto rare. La cura non è certamente complicata: riposo assoluto e quiete del malato, sul cui capo si terrà la borsa di ghiaccio a permanenza, e, sopratutto, punture lombari ripetute. Se sarà messo in evidenza il fattore lues, il trattamento specifico verrà iniziato sin dal primo giorno.

Ecco dunque in sostanza, come si è accennato all'inizio, un quadro clinico ben definito nei suoi sintomi e nel suo decorso. Potrà tuttavia il medico esser costretto talora a porre delle diagnosi differenziali

L'inizio brusco dei sintomi, per quanto, come si è detto, non accompagnato da perdita della coscienza, potrebbe far pensare ad una emorragia cerebrale, nella quale pure il liquor può avere l'aspetto ematico.

Ma vi è in prima linea il criterio dell'età. Le emorragie sottoaracnoidee spontanee colpiscono infatti di preferenza i giovani. In 31 casi raccolti da Ehremberg 11 erano in pazienti al di sotto dei 30 anni. In una statistica di 13 casi di Goldflam 10 erano pure in pazienti al di sotto dei 30 anni. I tre malati studiati da Schaëffer erano pure al disotto di tale età.

L'apoplessia invece colpisce in genere adulti affetti da lesioni dell'apparato cardiovascolare, da nefropatie, o da alcoolismo.

Nell'apoplessia poi la cefalea iniziale non è affatto dell'intensità di quella descritta nell'emorragia s. a., nè accompagna tutto il decorso ulteriore della malattia, come pure i sintomi meningei sono molto meno marcati.

La presenza infine di un liquor ematico deve far pensare ad una inondazione ventricolare, ed allora il decorso ulteriore chiarisce il quadro, per lo stabilirsi di un coma profondo, con contratture, febbre alta, e rapido esito mortale.

Nei soggetti giovani, specialmente se precedettero accessi di emicrania, si potrebbe pensare ad una meningite sierosa. Ma anche qui lo studio del decorso toglie qualsiasi dubbio diagnostico, in quantochè questo è molto più protratto, spesso accompagnato da sintomi analoghi a quelli del tumore cerebrale (pseudotumor); e sempre con lesioni facilmente dimostrabili del fundus oculi. Il liquor estratto, infine, è a pressione assai esagerata, e giammai mescolato a quantità di sangue apprezzabili.

All'inizio della malattia, innanzi a sintomi di eccezionale gravità, comparsi bruscamente, potrebbe esser posta in discussione la meningite cerebrospinale epidemica. La puntura spinale darà però allora un liquor con caratteri diversi, per quanto eccezionalmente d'aspetto ematico; disvelerà cioè la tipica polinucleosi, con la presenza più o meno abbondante dei caratteristici diplococchi.

Egualmente lo studio del liquor permetterà di escludere la forma tubercolare, e si comprende quanto ciò abbia importanza, per il giudizio prognostico.

Maggiori difficoltà potranno invece incontrarsi in soggetti adulti per differenziare una emorragia s. a. da una pachimeningite emorragica interna, specialmente allorquando esistono quei sintomi di localizzazione cerebrale a forma emiplegica, di cui si è fatto cenno, oppure la sindrome di Korsakoff, per quanto si tratti di una evenienza piuttosto rara.

Vi è però un carattere fondamentale di tale seconda affezione; vale a dire lo straordinario polimorfismo e variabilità dei sintomi.

Oppenheim, poi, insiste sopra una spiccata sensibilità dolorifica che si metterebbe in evidenza sul cranio percuotendo lungo la linea sagitale, dal lato del focolaio di emorragia.

Nella pachimeningite, inoltre, appariscono rapidamente le alterazioni del *fundus oculi*.

Un'altra eventualità, che, anche in soggetti giovani potrebbe esser presa in considerazione, è costituita dalla sindrome uremica, specialmente in assenza di notizie anamnestiche anteriori. Anche in questa sindrome infatti, per l'ipertensione e le alterazioni delle pareti vasali, può aver luogo eventualmente una emorragia meningea. Ma oltre alla presenza di altri segni propri dell'uremia, tra cui le convulsioni, che mancano invece nelle emorragie s. a., vi è il criterio sovrano della determinazione del tasso dei residui azotati nel sangue e nel liquor stesso, per il quale sarà diradato qualsiasi dubbio.

Un'ultima osservazione citeremo, a titolo di curiosità.

In relazione agli studi di varii autori, tra cui lo Jarozinski, secondo il quale esisterebbe indubbiamente un influsso metereologico sulla genesi delle malattie nervose, il Goldflam riporta osservazioni proprie e di altri, per cui la maggior parte delle emorragie s. a., avverrebbero di preferenza in autunno e al principio dell'inverno.

Ciò non apparrà affatto strano quando si pensi come moltissime malattie si sviluppano di preferenza in certe stagioni, sia perchè allora sopravvengono dei fattori termici determinati, specie il freddo, sia perchè probabilmente esistono variazioni periodiche nell'influsso esercitato dalle secrezioni interne e dal sistema neuro-vegetativo.

Questi due ultimi fattori, come vedremo, hanno grande importanza nella patogenesi della forma morbosa di cui parliamo, e di cui ora passiamo ad esporre un caso capitato sotto la nostra osservazione.

M. R. di a. 8, da Roma, unica figlia. Genitori viventi; il padre soffre di bronchite cronica, residuata dalla guerra, e restò più volte in osservazione presso i reparti ospitalieri militari per tubercolotici, senza però che mai fosse dimostrata nello sputo la presenza del bacillo di Koch. Insistentemente interrogato, nega di aver mai contratto lues. La madre avrebbe presentato, a distanza variabile di tempo, emottisi di modica entità; è di carattere molto irascibile; non ebbe mai aborti.

La paziente soffrì di morbillo a tre anni e va soggetta a frequenti tonsilliti.

Narrano i genitori che da molto tempo la bambina andava deperendo, era svogliata, inappetente, e spesso accusava cefalea intensa, per lo più a tipo emicranico.

Tre giorni prima del suo ingresso all'Ospedale improvvisamente fu colpita da cefalea molto più intensa del consueto, e fu dovuta porre in letto perchè il collo e il tronco erano divenuti rigidi, gli arti inferiori deboli, ed era comparsa modica alterazione febbrile. Subito dopo era sopravvenuto vomito, dapprima alimentare, poi, essendo rifiutato qualsiasi cibo, in forma di nausee e di conati ripetuti, con emissione di scarsissimo materiale liquido mucoso, verdastro.

Un medico, chiamato dalla famiglia, aveva diagnosticato una forma meningea, e, dopo aver esperimentato inutilmente le cure sintomatiche del caso, aveva consigliato il trasporto all'Ospedale, per ulteriori indagini diagnostiche.

Entra nel VI Padiglione il 26 dicembre 1927.

L'esame obbiettivo, praticato poco dopo l'ingresso, fa constatare:

La malata decombe forzatamente sul lato destro del corpo, in posizione di opistotono accentuato, e con gli arti inferiori flessi a cane di fucile. Il sensorio è integro: la paziente risponde perfettamente a tutte le domande che le si rivolgono, ed accusa insistentemente una cefalea diffusa a tutto il cranio, intensissima. Di tanto in tanto ha un conato di vomito, per lo più senza esito alcuno.

Lo stato generale di nutrizione è assai scadente. La cute e le mucose visibili pallide, il pannicolo adiposo sottocutaneo scarsissimo.

Nelle varie stazioni linfatiche, comprese quelle della nuca e dell'epitroclea, si palpano numerose piccole ghiandole dure, mobili, indolenti.

Il torace è ristretto, allungato e scarno. Non si apprezzano modificazioni percussorie e ascoltatorie degne di nota su ambedue gli ambiti polmonari.

Il cuore è nei limiti: l'azione cardiaca concitata, con toni deboli su tutti i focolai.

Polso piccolo, molle, frequente, ritmico, eguale.

L'addome è avvallato, pochissimo trattabile, e non si riesce a palpare nè fegato nè milza.

Sistema nervoso: nulla a carico dei vari nervi cranici. Motilità attiva e passiva degli arti ben conservata, senza differenze dai due lati, anche per ciò che riguarda lo stato di trofismo e il tono muscolare. Riflessi rotulei ed achillei deboli bilateralmente.

La nuca e il tronco sono fissi, rigidissimi, ed ogni tentativo di flessione risveglia dolori assai vivi, accentuando lo stato di opistotono. Nettamente presenti i segni di Kernig e di Brudzinsky. Pupille uguali, di media ampiezza, prontamente reagenti alla luce e all'accomodazione. Iperestesia cutanea. Dermografismo evidente.

Essendo fuori dubbio la diagnosi di stato meningeo, si procede alla puntura lombare, la quale dà esito a: liquido ad alta pressione (45-50 al Claude, in posizione coricata sul fianco destro), d'aspetto nettamente ematico, che tale si conserva in tre frazioni raccolte in tre successive provette.

L'esame microscopico del centrifugato mette in evidenza la presenza di numerose emazie in buono stato di conservazione, con parecchi leucociti, a tipo prevalentemente polinucleare.

Data la presenza del sangue, si tralasciano le prove classiche per le globuline, nonchè il dosaggio dell'albumina; si pratica invece la R. W., la quale ha esito debolmente positivo.

Il liquido, lasciato a sè, si mostra dopo 24 ore fortemente xantocromico, con presenza di un coagulo piuttosto spesso, inglobante sangue, mentre parte del sangue stesso si trova raccolta in fondo alla provetta.

Nelle urine: traccie abbondanti di albumina; il sedimento è negativo del tutto.

L'inferma è presentemente apirettica.

Si ordinano iniezioni di olio canforato e borsa di ghiaccio in permanenza sul capo.

27-12. — L'inferma è sempre agitata, e in preda a forte cefalea. Nella notte ha emesso di tanto in tanto grida acute. L'opistotono non si è modificato; i cibi vengono rifiutati; persistono i conati di vomito.

La R. W. nel sangue riesce negativa.

Si ordinano frizioni quotidiane di unguento mercuriale semplice alla nuca (2 gr.).

29-12. — L'inferma è stata un poco più tranquilla e la cefalea e il vomito accennano a diminuire. Sono comparse modiche oscillazioni febbrili della temperatura (37,5-38,5).

Si pratica una seconda p. l., la quale dà ancora esito a liquor a forte pressione, ematico nelle tre provette, ma meno intensamente che la volta precedente.

Nel sedimento appaiono sempre molte emazie, di cui parecchie in forma di ombre, e tra i leucociti prevalgono ora i mononucleati.

Nei giorni successivi la sintomatologia va lentamente ma in maniera netta scemando. L'opistotono cede, e la malata comincia a nutrirsi spontaneamente, non vomitando più affatto, e si dichiara quasi del tutto liberata dalla cefalea.

La febbre diminuisce, oscillando tra 37,1-37,6. Scompare l'albumina dalle urine.

Il giorno 3-1-28 si pratica una terza puntura e il liquor esce questa volta a pressione pressochè normale, ed ha l'aspetto opalescente. Nel suo sedimento non si trovano che ombre di emazie e scarsi mononucleati.

Il 4-1 si iniziano iniezioni endovenose di cianuro di mercurio (0,005), e l'11-1 si alternano queste con iniezioni endomuscolari di Eparseno.

Il miglioramento prosegue ora rapidissimo e la paziente siede liberamente sul letto, giuoca volentieri, e si nutrisce. Persiste solamente un accenno al Kernig.

Il 20 gennaio i genitori la ritirano dall'Ospedale, terminando in casa la cura iniziata.

Rivista dopo un mese, la bambina si mostra in buona salute; non accusa più alcun disturbo; è aumentata di quattro chilogrammi di peso.

Nel frattempo, avendo compiuto indagini accurate, veniamo a conoscenza che il padre ha fatto eseguire la reazione di Wassermann sul proprio sangue, la quale è riuscita nettamente positiva.

La diagnosi della forma morbosa nel caso che precede poteva, all'inizio, per i dati anamnestici e somatici della paziente, essere orientata verso la meningite tubercolare. Nè sarebbe stato sufficiente per escluderla il reperto clinico del liquor con carattere emorragico, in quanto che anche in questa affezione meningea tale carattere può ricorrere, sebbene raramente, come dimostrano numerose osservazioni (Rénon, Géraudel e Richet f.; Altermann; Lortat-Jacob e Sabaréanu).

Anche la meningite cerebro-spinale epidemica, a inizio egualmente brusco, non poteva essere esclusa dal liquor emorragico (Charpin, Nobécourt, Achard, ecc.). Senonchè gli altri caratteri del liquor, e l'ulteriore decorso della malattia indirizzarono la diagnosi verso l'emorragia s. a. spontanea e consigliarono la cura specifica, i di cui benefici effetti si resero subito manifesti.

Tali effetti furono così rapidi e netti, da non potersi opporre come sufficiente l'obbiezione che la forma morbosa in parola tende per lo più a guarire spontaneamente. Il successivo benessere della paziente, e il notevolissimo aumento del peso corporeo durante il periodo della convalescenza, comprovano alla lor volta che si era anche nel vero allorquando si dava alla lues il suo giusto valore riguardo alla patogenesi.

Ma se, nel nostro caso, tale fattore patogenetico è assurto alla massima importanza, non è dato di trovare sempre eguale corrispondenza nei vari lavori pubblicati sull'argomento.

Il Weimberg, ad esempio, riporta due casi, di cui uno motale, in cui la Wassermann fu negativa, ed uno, venuto lentamente a guarigione, in cui la Wassermann fu solo debolmente positiva.

Da ciò, e dalla mancanza di altri segni manifesti di sifilide, egli crede di potere escludere che si sia trattato di forme luetiche, e dà il massimo valore ai disturbi vasomotori, quali generatori di emorragie essenziali.

Sopra tale meccanismo patogenetico insiste anche molto il Goldflam, il quale riporta una statistica di tredici casi. Egli anzi, per avvalorare la propria opinione, cita la frequenza con la quale si riscontra, nell'anamnesi anteriore alla comparsa dei fattori meningei, la cefalea a tipo emicranico, la quale invero ricorse pure nel caso nostro.

L'origine vasomotoria dell'emicrania è infatti oggidì un dato acquisito, e si ammette come, per la sua comparsa, sia necessario uno stato di angiospasmo dei vasi della corteccia cerebrale.

Ma un altro dato si riscontra spesso nell'esame dei casi della letteratura sull'argomento, e cioè la frequente coesistenza di manifestazioni emorragiche in varie sedi: epistassi, emorragie gengivali, emorroidarie (Goldflam), uterine (Schaëffer). Ora, ambedue i fatti indirizzano senza dubbio verso la concezione di un meccanismo di squilibrio e instabilità delle ghiandole a secrezione interna e del sistema nervoso neuro-vegetativo, per il quale potremo assistere sia a manifestazioni angiospastiche (emicrania), sia a fenomeni vasodilatatori, con comparsa di emorragie capillari in vari punti dell'organismo.

Tale vasodilatazione, con emorragia capillare, è stata trovata anche anatomicamente in qualche rarissimo caso venuto a morte, come ad esempio, in quello di Weimberg, il quale descrive delle lesioni meningee e cerebrali, dipendenti dalle emorragie avvenute spontaneamente in vari punti.

Ma lo studio delle modificazioni apparentemente primitive della crasi sanguigna, con conseguenti emorragie, è oggidì molto progredito, e la speciale diatesi angio-ematica, che è in relazione a disturbi funzionali viscerali e ghiandolari diversi, e che va compresa col nome di « emogenia », costituisce un complesso sintomatico ben definito.

Illustrazione ampia ed esauriente di tutte le questioni riguardanti l'emogenia potranno trovarsi in un lavoro di P. E. Weil, Isch-Wall e Pollet del 1923.

Ebbene, tali autori, studiando sei casi di emorragie meningee, di cui uno con caratteri di vera e propria spontaneità, ritrovarono le modificazioni della crasi sanguigna tipiche appunto dell'emogenia.

Sarebbe dunque opportuno, e ci duole di non averlo potuto fare nel nostro caso, che in avvenire le emorragie s. a. spontanee fossero studiate anche sotto questo punto di vista.

Comunque, quello che a noi importa mettere in rilievo, si è che, fra i fattori etiologici e patogenetici della sindrome emogenica, i suddetti autori citano fondamentalmente due affezioni: la tubercolosi e la sifilide, specialmente la sifilide ereditaria.

Come si può dunque, considerando tutti i fatti che precedono, negare alla lues il valore che giustamente può avere nella patogenesi dell'affezione meningea da noi studiata? Non si possono, ad es., creare analogie tra tali forme e quelle di pachimeningite emorragica della prima infanzia, le quali, come si sa, colpiscono in prevalenza i neonati eredoluetici? Anche qui si manifesta una tendenza emorragipara del virus luetico, così come abbiamo visto che può manifestarsi nella sifilide acquisita, anche precocemente dopo l'avvenuta infezione.

È vero che in molti casi, come si è già detto, mancò qualsiasi criterio preciso anamnestico o clinico, che indirizzasse verso tale malattia fondamentale; ma è pur vero che, accanto a tali casi, ne sono riportati degli altri, nei quali invece la sifilide esisteva indubbiamente (Babinski, ecc.).

Importanti, a tal proposito, sono tre casi illustrati recentemente da H. Schaeffer, e riguardanti giovani donne di 20, 24 e 27 anni di età. La sifilide paterna esisteva con certezza in uno dei tre, contratta prima del concepimento; la reazione di Wassermann poi riuscì in tutti e tre negativa nel san-

gue, ma positiva più o meno fortemente nel liquor. La cura specifica apportò rapido e durevole giovamento.

In attesa di ulteriori osservazioni, alle quali aggiungiamo la nostra, eccoci intanto a considerare ancora una volta la lues, come fattore etiologico e patogenetico di una sindrome nervosa ben definita.

Anzi, per essere più precisi, parleremo dell'eredo-lues, alla quale devono riportarsi tante manifestazioni improvvise e strane, che insorgono talora anche ad età avanzata, e che, per mancanza di anamnestici e di dati clinici positivi, possono spesso restare del tutto misconosciute nella loro vera origine, con grave danno dell'indirizzo curativo.

BIBLIOGRAFIA.

Ascoli V. *Emorragie meningee spontanee.* Policlinico, Sez. med., 1905, fasc. 11-12; Ibid., 1906, fasc. 1.

Tuffier et Milian. *Technique de la ponction lombaire dans les hémorragies intrarachidiennes.* Presse Méd., 5 mars 1902.

Ch. Achard et H. Grenet. *Hémorragie meningée dans le cours d'une mén. cérébro-spinale.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 30-X-1903, p. 1121.

Lortat, Jacob et Sabaréauu. *Hémorragie mén. au cours d'une mén. tuberculeuse.* Bull. Soc. Anat., 1904, p. 161.

Faige. *Hémorragies méningées simulant la méningite cérébro-spinale.* Thèse de Paris, 1909 1910.

Fallet et Chevrel. *Hémorragies sous-arachmoidiennes spontanées chez des jeunes gens.* Gaz. des Hôp., 1910, p. 547.

Maljau. *Des hémorragies méningées, ecc.* Thèse de Montpellier, 1910-11.

Aubert. *Les hémorragies méningées.* Thèse de Paris, 1911-12.

Altermann. *Les hémorragies méningées au cours des méningites tuberculeuses.* Thèse de Paris, 1912.

Genest et Lafond. *Hémorragie méningée avec albuminurie massive.* Loire Médicale, 1910.

Roy et Lévy. *Hém. méning. spontanée.* Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1910, p. 842.

Ehremberg. Higiea, 1912.

Rénon, Géraudel et Ch. Richet fils. *La mén. tuberculause hémorragique.* Presse Méd., 25 sett. 1912.

Guillain. Presse Méd., 1915, n. 54, e Sémaine Médicale, 1909, p. 505.

M. Charzin. *Un cas d'hém. mén. et ventriculaire au cours de la mén. cérébro-spinale du Nourrisson.* Thèse de Paris, 1921.

Jarosziuski. *Ueber die Bedeutung der thermischen Faktoren bei Entstehung der Nervenkrankheiten.* Neurologia Polska, 1922, Bd. VI.

Goldflam. *Beitrag zur Aetiologie und Sympt. d. spontan. subarachnoid. Blutungen.* Deut. Zeitsch. f. Nervenkrankheiten, 1923, Bd. 76, p. 158.

Meylahn. Ibid., 1923, Bd. 78, p. 78.

P. E. Weill et Isch-Wall. *Pathogénie de l'hémoménie.* La Presse Méd., 1923, n. 21, p. 243.

Symonds. *Spontaneous subarachnoid hemorrhage.* Proc. of the Roy. Soc. of Med., vol. 17, giugno 1924.

P. E. Weill, Isch-Wall et Pollet. *Sur l'existence de lésions sanguines au cours des hém. méningées.* Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1924, p. 324.

Nobécourt. La Clinique, 1924.

Laurentier. *Syphilis et hémorragie méningée chez l'adulte.* Ann. de Derm. et Syplih., 1925, t. VI, p. 457.

Weinberg. *Beitrag zur Kenntnis dermeningeal Blutungen.* Folia Neurpat. Estoniana, 1926, Bd. 5, H. 2.

H Shaeffer. *Le rôle de la Syphilis héréditaire dans l'etiologie des hémorragies méningées sous-arachnoidiennes spontanées.* Presse Méd., n. 40, p. 628, 1927.

Ch. Achard. *Hémorragies méningées curables des jeunes sujets.* Clinique Méd. de l'Hôp. Beonjon, Masson, 1928, p. 149.

Roma 1928 · Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXV Roma, 1° Dicembre 1928 Vol. XXXV-M (fasc. 12-fine)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Fisiologia umana della R. Università di Roma diretto dal prof. S. Baglioni

Osped. di S. Spirito in Sassia a Roma Sala S. Carlo Genga diretta dal prof. G. Antonelli

Sulla sopravvivenza dei leucociti nei tifosi con particolare riguardo al titolo di agglutinazione del sangue.

Dott. Carlo Costanzi
assistente negli Ospedali Riuniti di Roma.

I. — RICERCHE PRECEDENTI.

1) *Sulla sopravvivenza dei leucociti.*

I leucociti viventi, esaminati nel sangue fresco, presentano cambiamenti spontanei di forma, detti movimenti ameboidi. Questo fenomeno per la prima volta osservato da Warton Jones (1846), a distanza di qualche anno fu da Davaine (1850) esattamente descritto. Da allora lo studio dei movimenti ame-

N. B. — I risultati del presente lavoro sono stati comunicati all'Accademia Lancisiana di Roma nella seduta del 10 maggio 1928.

boidi dei leucociti ha attratto l'attenzione di molti AA., che hanno voluto osservare la sopravvivenza dei leucociti stessi in vitro.

Varie specie di movimenti sono stati riscontrati nei leucociti: 1) *movimenti protoplasmatici interni*, che sono dimostrati dallo spostamento dei granuli endocellulari; 2) *movimenti pseudopodici*, che consistono nella formazione sul contorno del leucocita di prominenze (pseudopodi) variabili, aventi forma e dimensioni diverse (affilate, aghiformi, massive, a nappo, lamellari); 3) *movimenti di progressione*, che portano allo spostamento del corpo cellulare. I movimenti pseudopodici e quelli di progressione costituiscono insieme i cosidetti movimenti ameboidi dei leucociti. Non è necessario da altra parte, per la caratteristica del movimento ameboide, che le due specie di movimenti siano contemporaneamente in atto; infatti se viene a mancare l'aderenza del leucocita al piano di sostegno, la quale è indispensabile per il suo spostamento, si osserva solamente l'emissione di pseudopodi.

Nello studio della sopravvivenza dei leucociti fuori dell'organismo, mentre sono da trascurare i movimenti protoplasmatici interni, di difficile interpretazione, assumono grande importanza i movimenti ameboidi, come espressione diretta e segno certo della vita della cellula (Jolly).

Da ricerche sperimentali risulta evidente l'influenza della temperatura sulla produzione dei movimenti ameboidi nei leucociti e sulla durata della sopravvivenza di questi. Ranvier (1878) conservando i preparati di linfa di cane tra 7° e 15° C., dopo tre giorni osservò, portando i preparati alla temperatura di 36° C., evidentissimi movimenti ameboidi, mentre scarsi erano i leucociti immobili. Lo stesso A. in un altro preparato di linfa di coniglio tenuto alla temperatura di 6° - 7° C., vide, dopo 12 ore, movimenti ameboidi netti, praticando l'esame del preparato a 16° C. Ulteriori ricerche hanno dimostrato che le basse temperature sono l'optimum per conservare più a lungo viventi i leucociti: anzi questi spesso si presentano mobili in maggior numero coll'aumentare della loro permanenza a tali basse temperature. Riguardo all'intensità dei movimenti ameboidi, è stato dimostrato che essi si accentuano coll'elevarsi del grado della temperatura ambiente, alla quale vengono osservati i leucociti, prima mantenuti a bassa temperatura. Infatti a 15° C., i movimenti sono moderati: a 20° - 25° C., più attivi; a 35° - 37° C., massimi. Comandon (1920), che si è servito della registrazione cinematografica per lo studio della motilità dei leucociti, l'ha trovata massima a 35° C., negli animali omotermi.

E' stata anche assai bene dimostrata l'importanza dell'ossigeno per la sopravvivenza dei leucociti. Ranvier (1875), avendo osservato una maggiore durata della motilità dei leucociti nei preparati allestiti con vetrini forniti di cellula, anzichè con vetrini comuni, lisci, intuì per primo l'azione favorevole esercitata dall'ossigeno sui movimenti ameboidi. Conferme ulteriori fu-

rono date da Engelmann (1879) e da Gaglio (1897). Forti (1926) ha poi dimostrato l'importanza della aggiunta di $H_2 O_2$ ai preparati dei leucociti, ottenendo in questi una più lunga sopravvivenza e una maggiore attività ameboide.

La ricerca del terreno più adatto per conservare vivi i leucociti, è stata oggetto di numerosi studi. L'acqua aggiunta ai leucociti produce alterazioni permanenti (rigonfiamento, trasparenza, evidenza dei nuclei). Queste alterazioni si manifestano più lentamente se si aggiunge cloruro di sodio. Rauschenbach (1892) diluendo il succo di ghiandola linfatica in acqua salata, osservò che i leucociti si mantenevano mobili per parecchie ore. Jolly (1897) dimostrò che è possibile osservare i movimenti ameboidi dei leucociti nel sangue diluito con soluzioni saline a un titolo dato. La concentrazione molecolare della soluzione usata ha molta importanza. E' stato dimostrato che per la conservazione del sangue dell'uomo rispondono bene le soluzioni di cloruro di sodio a 8-9 ‰, praticandosi la diluizione del sangue a 1:10. Colle diluizioni più forti i risultati sono meno netti. Secondo le recenti ricerche di De-Haan (1922), i leucociti del cavallo, conservati nel siero di sangue dello stesso animale, sopravvivono più a lungo di quelli conservati nel filtrato di siero o nella soluzione di cloruro di sodio. Certamente le soluzioni saline non sono i mezzi più adatti alla vitalità dei leucociti, tuttavia le soluzioni isotoniche permettono bene di osservare i movimenti ameboidi di un certo numero di essi.

Riguardo al grado di motilità delle diverse specie di leucociti, dalle ricerche dei vari AA., si può concludere quanto segue. I linfociti, contrariamente all'opinione di Max-Schultze e di altri sperimentatori, i quali negano a queste forme ogni motilità, sono mobili benchè in minor grado rispetto ai polinucleari. I linfociti piccoli hanno movimenti pseudopodici scarsi, mentre le forme più grandi presentano movimenti più accentuati, ma senza spostamento del corpo cellulare. I polinucleari, differenziabili per il protoplasma più finemente granuloso, posseggono movimenti ameboidi più attivi, più completi e rapidi. E fra essi gli eosinofili, riconoscibili per le granulazioni grandi e rifrangenti, sono dotati di movimenti attivissimi. E' stato anche messo in rilievo che le forme più giovani dei leucociti sono meno mobili.

La durata della vita dei leucociti in vitro, desunta dai risultati degli AA. che hanno praticato ricerche sul sangue umano, varia secondo il metodo di sperimentazione usato, specialmente in rapporto al terreno e più ancora alla temperatura in cui il sangue viene conservato. Ottime sono risultate le basse temperature. Così Jolly ha osservato la sopravvivenza dei leucociti per 8 giorni conservando il sangue umano in ghiacciaia. Tale risultato è stato confermato dai risultati delle esperienze della Forti (1926).

Nei leucociti sopravviventi in vitro, si osserva una graduale e progressi-

va diminuzione della motilità ameboide, sia come percentuale numerica delle forme mobili, sia come intensità di movimenti pseudopodici, finchè tutti i leucociti si mostrano immobili e profondamente alterati. I leucociti morti si riconoscono facilmente perchè il nucleo diviene assai appariscente e rifrangente, finchè si disfa, e il corpo cellulare si rigonfia diviene sferico e trasparente, a contorno netto, coi granuli protoplasmatici ammassati di preferenza attorno al nucleo, situato in posizione eccentrica. In seguito il protoplasma si liquefà e, come scrive Jolly, sembra contenuto in una vescicola limitata da una membrana assai sottile: nel liquido di queste vescicole si trovano spesso sospesi un gran numero di piccoli granuli animati da vivi movimenti browniani. Si può quindi stabilire che le fasi attraversate dai leucociti sopravviventi in vitro sino alla morte, riconoscibili nelle ricerche sperimentali, sono: 1) Diminuzione graduale dell'attività ameboide, apprezzabile dalla rarità e scarsa estensione dei movimenti pseudopodici, sino alla immobilità completa; 2) alterazioni regressive del nucleo e del citoplasma. Cosicchè la scomparsa di ogni atttività ameboide nei leucociti, pure non essendo un segno assoluto di morte, dimostrata solo dalle alterazioni regressive del corpo cellulare, è certamente il primo dato manifesto per giudicare la fine della vita della cellula.

2) *Sul rapporto dei leucociti colle agglutinine.*

Esiste vivo contrasto nei riguardi della produzione dell'immunità fra i partigiani della teoria fagocitaria e quelli della teoria umorale. Dalla abbondante produzione di lavori suscitati da tale disaccordo, risulta evidente la grande importanza dei leucociti nei processi immunitari dell'organismo.

Per Metchnikoff l'immunità sarebbe dovuta all'azione di fermenti leucocitari messi in libertà per la distruzione di un certo numero di leucociti: quindi tutto si ridurrebbe in fondo a un processo di fagocitosi. Infatti secondo questo A. il potere battericida degli essudati ricchi in leucociti è sempre maggiore di quello del siero corrispondente.

Altri AA., invece, partigiani della dottrina umorale, ammettono che la sostanza battericida passi nel plasma sanguigno, solo come prodotto di secrezione dei leucociti viventi. Nel processo d'immunità, cioè, gli umori acquisterebbero nuove proprietà che li rendono capaci di agglutinare, immobilizzare e distruggere i microbi, non per un fenomeno intracellulare o di fagolisi, come vuole Metchnikoff, ma per un fenomeno extra-cellulare o di secrezione.

A favore della teoria fagocitaria sono state fatte esperienze con estratti di leucociti ottenuti dagli essudati o separati dal sangue per centrifugazione. Con quest'ultimo metodo Gengou ha ottenuto estratti leucocitari che trasformano i microbi in granuli. A favore della teoria umorale dell'immunità parla la possibilità di vaccinare animali sensibili col siero di animali immunizzati.

Alcuni d'altra parte sostengono che il siero degli animali immuni eserciti un'azione stimolante sulla fagocitosi, o agendo direttamente sui leucociti, o rendendo i microbi più fagocitabili. La scoperta delle opsonine, portando favore a questa seconda interpretazione, ha confermato l'importanza dei leucociti nei processi immunitari.

Il problema della sede di produzione delle sostanze difensive (anticorpi) nell'organismo, quando in esso penetra spontaneamente o in seguito a vaccinazione un agente infettante (antigene), è stato oggetto di numerosi studi sperimentali, dai quali risulta evidente la gran parte spettante ai leucociti. Felländer e Kling (1912) studiando il meccanismo della anafilassi hanno concluso che gli anticorpi anafilattici, come i loro congeneri, sono prodotti dagli organi leucocitari. Manoukhine (1913) ha notato che irradiando la milza si accresce la quantità di alessina nel sangue: questo aumento è dovuto, almeno in parte, alla distruzione dei globuli bianchi sotto l'influenza di leucocitolisine.

Tsurumi e Kohda (1913) iniettando bacilli tifosi al coniglio e ricercando dopo un certo intervallo la ricchezza di anticorpi nel siero e negli organi, hanno concluso che la milza presiede principalmente alla fabbricazione degli anticorpi, poi vengono il midollo osseo e le ghiandole linfatiche: tutti organi questi che contengono abbondanti globuli bianchi.

Rusk (1914) appoggia la teoria che tributa agli organi linfatici ed emopoietici la produzione di anticorpi, mostrando che il benzene, il quale attacca questi organi diminuendo il numero dei leucociti, produce una notevole diminuzione della facoltà che hanno gli animali di produrre gli anticorpi.

Paolucci (1920) ha confermato le esperienze di Wright sulla produzione di sostanze antimicrobiche nel sangue estratto dall'organismo e sottoposto all'azione del vaccino. Sperimentando sul sangue di coniglio raccolto in vitro e mantenuto in presenza di una piccola quantità di vaccino, egli ha ottenuto l'apparizione del potere battericida. Ha avuto gli stessi risultati che si può ottenere inoculando il vaccino nelle vene dell'animale. Lo stesso potere battericida si può veder apparire nel siero di sangue al quale sia aggiunto in vitro il vaccino: ma questo potere è meno forte di quello ottenuto nelle esperienze sul sangue in toto. Si può dunque ammettere che esso sia dovuto alla presenza di alcuni leucociti restati nel siero.

Russ e Kirschner, (1921) ricercando sperimentalmente quale organo o complesso cellulare presieda alla elaborazione degli anticorpi, hanno confermato le precedenti ricerche dimostrando che la milza principalmente e in sua assenza altri organi ricchi di leucociti (midollo osseo, gangli linfatici) hanno importanza nella produzione delle agglutinine.

Più dimostrative sono le esperienze di Carrel e Ebeling (1922) sulle se-

crezioni leucocitarie. Questi AA. hanno ottenuto nelle colture dei leucociti la produzione di anticorpi.

Da tutte le riferite ricerche risulta evidente la grande importanza dei leucociti nella produzione degli anticorpi in genere, e delle agglutinine in specie.

II. RICERCHE PERSONALI.

I) — *Metolo.*

Per studiare la sopravvivenza dei leucociti in vitro, necessita anzitutto prelevare il sangue in modo sterile e mantenerlo tale nel mezzo in cui viene conservato, perchè l'inquinamento batterico produce più rapidamente la morte degli elementi cellulari; in secondo luogo è bene conservare il sangue non coagulato in maniera da poter osservare nei preparati un maggiore numero di leucociti, mentre dopo la coagulazione solamente pochi resterebbero liberi nel siero. A questo scopo, tenendo conto delle precedenti ricerche su tale campo, mi sono servito della soluzione sterile di cloruro di sodio a 0,8 % per diluire il sangue nella proporzione 1:10. Con tale diluizione si impedisce la coagulazione del sangue o al più essa è minima. Per il prelevamento del sangue ò utilizzato una siringa da 20 cc., sufficientemente bollita e quindi lavata colla soluzione sterile di cloruro di sodio a 0.8%, conservata in fiale. Riempivo poi la siringa della stessa soluzione cloruro sodica fino a 18 cc. e prelevavo da una vena della piega del gomito 2 cc. di sangue, previa accurata disinfezione della cute con iodio e alcool. Estratto l'ago dalla vena, ritiravo leggermente lo stantuffo della siringa, in modo da creare in questa uno spazio vuoto che permettesse di agitare il liquido e fare una diluizione omogenea del sangue. Distribuiva quindi questa diluizione nella stessa quantità, in tante provettine tappate con cotone grezzo e sterilizzate a secco. Le provette colla diluizione di sangue erano conservate costantemente in ghiacciaia e ogni giorno praticavo le ricerche sul contenuto di una di esse.

Per procedere alla ricerca quotidiana della percentuale dei leocociti mobili, e quindi viventi, aspiravo la diluizione di sangue conservata in ghiacciaia, con pipetta capillare, sterilizzata a secco, avendo cura di affondare la punta della pipetta sino alla zona di contatto tra i globuli rossi, sedimentati al fondo della provetta per il maggiore peso specifico, e lo strato sovrastante di liquido quasi limpido, perchè in questa zona si raccolgono i leucociti, i quali sedimentano sopra gli eritrociti. Col liquido aspirato allestivo tanti preparati su vetrini, a goccia pendente, che venivano osservati con obbiettivo a secco del microscopio, al quale avevo aggiunto un tavolino riscaldante, a circolazione di acqua calda, sul tipo di quello di Ranvier. Durante le osservazioni curavo che la temperatura segnata dal termometro, innestato al tavolino riscaldante, restasse continua sui 37° C., regolando opportuna-

mente la circolazione dell'acqua. Rinnovavo il preparato sul microscopio a intervalli non troppo lunghi, volendo evitare l'eventuale essiccamento della goccia della diluizione in esame. In ogni ricerca contavo il numero dei leucociti capitati sotto il campo microscopico (sempre in numero non inferiore a 50), registrando separatamente quelli con movimenti ameboidi e gli immobili, per farne la percentuale. Giudicavo viventi i leucociti che presentavano movimenti ameboidi (pseudopodici o di spostamento) di qualunque intensità, ma sempre sicuramente apprezzabili. A questo riguardo voglio esplicitamente convalidare un concetto in precedenza accennato: cioè che i movimenti ameboidi dei leucociti, pure non essendo la sola espressione di vita ne sono senza dubbio una manifestazione diretta e un segno inequivocabile. Perciò la perdita dei movimenti ameboidi, benchè non possa in modo assoluto testimoniare la morte della cellula, può tuttavia ritenersi come primo segno della fine della sua attività vitale; e d'altra parte può essere sempre utilizzata come base sicura nel giudizio della durata della sopravvivenza dei leucociti fuori del l'organismo. Per apprezzare con maggiore certezza la vitalità dei leucociti, quando ne capitava all'osservazione uno immobile, attendevo alcuni minuti per giudicare se permaneva tale stato oppure si trattava di torpore dei movimenti ameboidi. Nell'interpretazione di questi casi mi era di giovamento il riscontro del tipico aspetto assunto dai leucociti morti (contorno netto della cellula, aspetto omogeneo del protoplasma coi granuli ammassati ad un lato, accentuata evidenza del nucleo, ecc.). Lo studio della sopravvivenza in vitro dei leucociti nei tifosi è stato da me praticato facendo in questi malati in genere due prelevamenti di sangue: uno nell'acme della malattia, l'altro nel periodo della risoluzione. Ed ho prelevato il sangue sia da pazienti ai quali non si faceva alcun trattamento specifico della malattia, sia da malati curati col vaccino antitifico (Istituto Sieroterapico Nazionale). In questi ultimi casi ho fatto un prelevamento di sangue prima e l'altro dopo la vaccinazione. Non ho tenuto alcun particolare conto della maggiore o minore gravità della malattia. Allo scopo di studiare il comportamento della sopravvivenza dei leucociti nei tifosi rispetto al tasso delle agglutinine, presenti nel sangue circolante, ad ogni prelevamenento di sangue ne ho ricercato il titolo di agglutinazione, praticando la sieroagglutinazione specifica per i bacilli del tifo a diluizioni crescenti (prova macroscopica, con controllo microscopico).

Nello stesso tempo ho eseguito l'esame morfologico del sangue per tenere conto nei risultati delle ricerche dello stato di sanguificazione del paziente, ma specialmente del comportamento della formula leucocitaria rispetto alla sopravvivenza dei leucociti. Le mie ricerche sono state praticate in soggetti di varia età, ma in particolare nei giovani, e sempre in casi, nei quali la diagnosi di tifo era stata confermata dal risultato dell'emocoltura e della sierodiagnosi di Widal. Ho studiato anche la durata della sopravvi-

venza dei leucociti in due soggetti sani, in modo da avere come riferimento non solo i risultati ottenuti da altri AA., ma il controllo diretto delle condizioni sperimentali in cui ho praticato le ricerche. Per assicurarmi di aver proceduto asetticamente nel prelevamento del sangue e di averne mantenuta sterile la diluizione, alla fine di ciascun gruppo di ricerche, quando cioè non trovavo più alcun leucocita mobile, praticavo la coltura del residuo della diluizione stessa, conservata in ghiacciaia. In nessun caso la diluizione mi è risultata inquinata di germi comuni, ma in alcune ricerche ho ottenuto la coltura pura di bacilli di Eberth.

2) *Risultati.*

SOGGETTI SANI.

OSSERVAZIONE I. — I. Angelo, di anni 33, celibe, bracciante, di costituzione robusta.

1) *Esame ematologico*: Globuli rossi 5.200.000; emoglobina 78 %; valore globulare 0,75; globuli bianchi 6.500;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 69 %; polinucleari eosinofili 1 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 23 %; monociti 7 %.

2) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 88 % — 5° giorno: leucociti mobili 13 %
2° giorno: leucociti mobili 54 % — 6° giorno: leucociti mobili 9 %
3° giorno: leucociti mobili 31 % — 7° giorno: leucociti mobili 5 %
4° giorno: leucociti mobili 20 % — 8° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 7 giorni.

OSSERVAZIONE II. — P. Stefano, di anni 18, celibe, meccanico, di costituzione mediocre.

1) *Esame ematologico*: Globuli rossi 4.900.000; emoglobina 67 %; valore globulare 0,68; leucociti 7.000;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 73 %; polinucleari eosinofili 0 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 20 %; monociti 7 %.

2) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 80 % — 5° giorno: leucociti mobili 7 %
2° giorno: leucociti mobili 47 % — 6° giorno: leucociti mobili 3 %
3° giorno: leucociti mobili 29 % — 7° giorno: leucociti mobili 0 %
4° giorno: leucociti mobili 16 %

Durata massima di sopravvivenza: 6 giorni.

Il residuo della diluizione di sangue, dopo 6 giorni di permanenza in ghiacciaia, coltivato in brodo, è risultato sterile.

TIFOSI.

A) *Senza cura vaccinica.*

OSSERVAZIONE III. — T. Guglielmo, di anni 33, coniugato, cuoco.

Decorso clinico della malattia assai grave (stato tifoso; iperpiressie).

Il sangue è prelevato al 12° giorno di malattia. Il paziente è morto al 22° giorno per abbondanti e ripetute enterorragie.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 3.900.000; emoglobina 45 %; valore globulare 0,57; leucociti 4.300;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 55 %; polinucleari eosinofili 1 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 34 %; monociti 10 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +; 1:100 + +; 1:200 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 56 % — 4° giorno: leucociti mobili 4 %
2° giorno: leucociti mobili 28 % — 5° giorno: leucociti mobili 0 %
3° giorno: leucociti mobili 11 %

Durata massima di sopravvivenza: 4 giorni.

Il residuo della diluizione di sangue, dopo 5 giorni di permanenza in ghiacciaia, ha sviluppato, nelle colture in bile e in brodo, germi mobili agglutinati dal siero specifico agglutinante i bacilli del tifo.

Osservazione IV. — P. Massimo, di anni 26, coniugato, manovale. Decorso regolare della malattia; forma di media gravità.

1° *Gruppo*. Sangue prelevato al 14° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 4.200.000; emoglobina 54 %; valore globulare 0,64; leucociti 5.000;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 52 %; polinucleari eosinofili 0 %; polinucleari basofili 1 %; linfociti 35 %; monociti 12 %.

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +; 1:100 + + +; 1:200 +; 1:300 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 64 % — 4° giorno: leucociti mobili 2 %
2° giorno: leucociti mobili 36 % — 5° giorno: leucociti mobili 0 %
3° giorno: leucociti mobili 10 %

Durata massima di sopravvivenza: 4 giorni.

La coltura della diluizione di sangue in esame, dopo 5 giorni di permanenza in ghiacciaia, è rimasta sterile in brodo e in bile.

2° *Gruppo*. Sangue prelevato al 28° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 3.500.000; emoglobina 42 %; valore globulare 0,60 %; leucociti 6.200;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 45 %; polinucleari eosinofili 2 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 39 %; monociti 14 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +; 1:600 ±; 1:700 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 46 % — 3° giorno: leucociti mobili 0 %
2° giorno: leucociti mobili 20 %

Durata massima di sopravvivenza: 2 giorni.

La diluizione di sangue in esame, mantenuta in ghiacciaia per 3 giorni, si è dimostrata sterile coltivandola in brodo e in bile.

Osservazione V. — S. Luigi, di anni 43, celibe manovale. Decorso della malattia mediocre. Nei primi giorni della convalescenza si manifestò un ascesso perianale. Guarita questa affezione il p. ebbe una ripresa di tifo, che al 68° giorno dall'inizio delle prime manifestazioni cliniche si complicò a bronco-polmonite destra con esito letale.

1° *Gruppo*. Il sangue è prelevato all'11° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 4.000.000; emoglobina 43 %; valore globulare 0,53; leucociti 4800;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 59 %; polinucleari eosinofili 0 %; polinucleari basofili 1 %; linfociti 35 %; monociti 12 %.

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +; 1:100 + + +; 1:200 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 62 % — 4° giorno: leucociti mobili 3 %
2° giorno: leucociti mobili 39 % — 5° giorno: leucociti mobili 0 %
3° giorno: leucociti mobili 18 %

Durata massima di sopravvivenza: 4 giorni.

La diluizione di sangue dopo 5 giorni di permanenza in ghiacciaia, è rimasta sterile, coltivata in brodo e in bile.

2° *Gruppo*. Sangue prelevato al 25° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: Globuli rossi 3.800.000; emoglobina 48 %; valore globulare 0,63 %; leucociti 6200;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 54 %; polinucleari eosinofili 1 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 29 %; monociti 6 %.

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +; 1:500 + +; 1:600 +; 1:700 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 39 % 3° giorno: leucociti mobili 0 %
2° giorno: leucociti mobili 7 %

Durata massima di sopravvivenza: 2 giorni.

La diluizione di sangue, seminata in brodo e in bile al 3° giorno di permanenza in ghiacciaia, non dimostra lo sviluppo di alcun germe.

Osservazione VI. — B. Ubaldo, di anni 10, scolaro. Forma tifosa a decorso prolungato.

1° *Gruppo*: Il sangue è prelevato al 15° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 4.100.000; emoglobina 49 %; valore globulare 0,59 %; leucociti 4.000;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 60 %; polinucleari eosinofili 0 %; polinucleari basofili 1 %; linfociti 30 %; monociti 9 %.

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +; 1:100 + + +; 1:200 +; 1:300 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 52 % 4° giorno: leucociti mobili 9 %
2° giorno: leucociti mobili 33 % 5° giorno: leucociti mobili 0 %
3° giorno: leucociti mobili 19 %

Durata massima di sopravvivenza: 4 giorni.

2° *Gruppo*: Sangue prelevato al 28° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 3.900.000; emoglobina 44 %; valore globulare 0,57; leucociti 5.500;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 52 %; polinucleari eosinofili 0 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 37 %; monociti 11 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +; .....; 1:500 + +; 1:600 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 47 % 3° giorno: leucociti mobili 3 %
2° giorno: leucociti mobili 18 % 4° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 3 giorni.

Osservazione VII. — B. Carlo, di anni 19, celibe, meccanico. Tifo a decorso regolare, breve.

Il sangue viene prelevato al 13° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 4.500.000; emoglobina 62 %; valore globulare 0,68 %; leucociti 5.000;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 60 %; polinucleari eosinofili 0 %; polinucleari basofili 1 %; linfociti 31 %; monociti 8 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +; .....; 1:400 + + +; 1:500 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 59 % 3° giorno: leucociti mobili 13 %
2° giorno: leucociti mobili 27 % 4° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 3 giorni.

La diluizione di sangue in esame, dopo 4 giorni di permanenza in ghiacciaia, resta sterile, coltivata in brodo e in bile.

Osservazione VIII. — A. Ruggero, di anni 21, celibe, falegname. Tifo a decorso regolare: forma di lieve gravità.

Il sangue è prelevato al 13° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 4.000.000; emoglobina 58 %; valore globulare 0,72 %; leucociti 4.500;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 52 %; polinucleari eosinofili 2 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 33 %; monociti 12 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + + ;.....; 1:400 + ; 1:500 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 62 %
2° giorno: leucociti mobili 41 %
3° giorno: leucociti mobili 20 %
4° giorno: leucociti mobili 6 %
5° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 4 giorni.

OSSERVAZIONE IX. — D. Giovanni, di anni 18, celibe, fornaio. Tifo a decorso regolare.

Il sangue è prelevato al 15° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 4.800.000; emoglobina 57 %; valore globulare 0,59; leucociti 4.000;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 53 %; polinucleari eosinofili 0 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 35 %; monociti 12 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + + ; .....; 1:600 + + ; 1:700 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 47 %
2° giorno: leucociti mobili 6 %
3° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 2 giorni.

B) *Con cura vaccinica.*

OSSERVAZIONE X. — C. Ferruccio, di anni 18, celibe, manovale. È stata praticata la vaccinoterapia specifica (vaccino Ist. Sier. Nazionale), somministrando sino a 400 milioni di germi per via endovenosa.

1) *Gruppo*: Prima della vaccinazione.

Il sangue è prelevato all'11° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 4.100.000; emoglobina 66 %; valore globulare 0,89; leucociti 5.000;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 64 %; polinucleari eosinofili 0 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 29 %; monociti 7 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:500 + + + ; .....; 1:300 + + + ; 1:400 + + ; 1:500 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 52 %
2° giorno: leucociti mobili 34 %
3° giorno: leucociti mobili 13 %
4° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 3 giorni.

La diluizione di sangue in esame, mantenuta in ghiacciaia per 4 giorni viene seminata in brodo e in bile sterile e si ottiene lo sviluppo di bacilli mobili, agglutinati dal siero specifico agglutinante il bacillo di Eberth.

2° *Gruppo*: dopo la vaccinazione.

Il sangue è prelevato al 28° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 3.900.000; emoglobina 55 %; valore globulare 0,70; leucociti 5.600;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 47 %; polinucleari eosinofili 2 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 47 %; monociti 10 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + + ; .....; 1:600 + + ; 1:700 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 47 %
2° giorno: leucociti mobili 10 %
3° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 2 giorni.

Coltivando in brodo e in bile la diluizione di sangue, dopo tre giorni di permanenza in ghiacciaia, si ottiene lo sviluppo di germi mobili, agglutinati dal siero specifico agglutinante i bacilli del tifo.

OSSERVAZIONE XI. — D. Pietro, di anni 13, scolaro, affetto da tifo a forma prolungata. È stata praticata la vaccinoterapia specifica (vaccino Ist. Sier. Nazionale) somministrando sino a 500 milioni di germi per via endovenosa.

1° *Gruppo*: Prima della vaccinazione. Sangue prelevato al 10° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 4.600.000; emoglobina 62 %; valore globulare 0,67; leucociti 5.000;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 65 %; polinucleari eosinofili 0 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 27 %; monociti 8 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +; 1:100 + + +; 1:200 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 65 %
2° giorno: leucociti mobili 27 %
3° giorno: leucociti mobili 16 %
4° giorno: leucociti mobili 7 %
5° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 4 giorni.

La diluizione di sangue, dopo 5 giorni di permanenza in ghiacciaia, seminata in brodo e in bile, si è dimostrata sterile.

2° *Gruppo*: Dopo la vaccinazione.

Il sangue è prelevato al 24° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 4.000.000; emoglobina 48 %; valore globulare 0,60; leucociti 4.000;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 59 %; polinucleari eosinofili 0 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 34 %; monociti 7 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +; .....; 1:400 + + +; 1:500 + +; 1:600 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 51 %
2° giorno: leucociti mobili 14 %
3° giorno: leucociti mobili 4 %
4° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 3 giorni.

3° *Gruppo*: Dopo la vaccinazione.

Il sangue viene prelevato al 50° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 3.700.000; emoglobina 43 %; valore globulare 0,58; leucociti 5.000;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 41 %; polinucleari eosinofili 3 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 42 %; monociti 14 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +; .....; 1:600 + +; 1:700 +; 1:800 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 45 %
2° giorno: leucociti mobili 3 %
3° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 2 giorni.

Coltivando in brodo e in bile la diluizione di sangue, dopo tre giorni di permanenza in ghiacciaia, non si è notato lo sviluppo di alcun germe.

OSSERVAZIONE XII. — Q. Massimo, di anni 57, celibe, cuoco. Tifo con decorso regolare. Si è praticata la vaccinoterapia specifica (vaccino I. S. N.) inoculando per via endovenosa fino a 500 milioni di germi.

1° *Gruppo*: Prima della vaccinazione.

Il sangue è prelevato al 13° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 4.600.000; emoglobina 60 %; valore globulare 0,65 %; leucociti 5.000;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 58 %; polinucleari eosinofili 0 %; polinucleari basofili 1 %; linfociti 28 %; monociti 13 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +; 1:100 + + +; 1:200 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 57 %
2° giorno: leucociti mobili 31 %
3° giorno: leucociti mobili 20 %
4° giorno: leucociti mobili 8 %
5° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 4 giorni.

2° *Gruppo*: Dopo la vaccinazione.

Il sangue è prelevato al 33° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 3.700.000; emoglobina 42 %; valore globulare 0,57; leucociti 6.000;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 51 %; polinucleari eosinofili 2 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 38 %; monociti 9 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +;.....; 1:500 + + +; 1:600 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 59 %
2° giorno: leucociti mobili 36 %
3° giorno: leucociti mobili 5 %
4° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 3 giorni.

Osservazione XIII. — C. Concezio, di anni 17, celibe, impiegato; affetto da tifo a decorso regolare. È stata praticata la vaccinoterapia specifica (vaccino I. S. N.) inoculando per via endovenosa sino a 500 milioni di germi.

1° *Gruppo*: Prima della vaccinazione.

Il sangue è prelevato all'11° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 4.900.000; emoglobina 48 %; valore globulare 0,41; leucociti 5.000;

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 59 %; polinucleari eosinofili 0 %; polinucleari basofili 1 %; linfociti 26 %; monociti 14 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +; 1:100 + +; 1:200 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 45 %
2° giorno: leucociti mobili 34 %
3° giorno: leucociti mobili 15 %
4° giorno: leucociti mobili 6 %
5° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 4 giorni.

2° *Gruppo*: Dopo la vaccinazione.

Il sangue è prelevato al 32° giorno di malattia.

1) *Esame ematologico*: globuli rossi 3.800.000; emoglobina 32 %; valore globulare 0,42; leucociti 6,000.

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 43 %; polinucleari eosinofili 4 %; polinucleari basofili 0 %; linfociti 36 %; monociti 17 %;

2) *Sieroagglutinazione*: 1:50 + + +;.....; 1:600 +; 1:700 —;

3) *Sopravvivenza dei leucociti*:

1° giorno: leucociti mobili 34 %
2° giorno: leucociti mobili 8 %
3° giorno: leucociti mobili 0 %

Durata massima di sopravvivenza: 2 giorni.

La diluizione di sangue seminata in brodo e in bile, dopo 3 giorni di permanenza in ghiacciaia, non sviluppa alcun germe.

N. della osservazione	Giorni di sopravvivenza dei leucociti	Titolo di agglutinazione del sangue
I	7	Controllo
II	6	
III	4	1: 100 ++
IV	4	1: 200 +
	2	1: 600 ±
V	4	1: 100 +++
	2	1: 600 +
VI	4	1: 200 +
	3	1: 500 ++
VII	3	1: 400 +++
VIII	4	1: 400 +
IX	2	1: 600 ++
X	3	1: 400 ++
	2	1: 600 ++
XI	4	1: 100 +++
	3	1: 500 ++
	2	1: 700 +
XII	4	1: 100 +++
	3	1: 500 +++
XIII	4	1: 100 ++
	2	1: 600 +

III. — RISULTATI DELLE RICERCHE PERSONALI.

Dai dati delle presenti ricerche si può desumere quanto segue:

1) La sopravvivenza in vitro dei leucociti nei tifosi, conservati in soluzione di cloruro di sodio al 0,8 %, è di durata inferiore a quella dei leucociti nei soggetti sani. Infatti nei due casi di controllo da me studiati la sopravvivenza dei leucociti è durata 7 e 6 giorni, invece nei tifosi i leucociti in nessun caso hanno superato 4 giorni di vita. D'altra parte nei tifosi la percentuale di leucociti mobili è stata bassa nei primi giorni e minima negli ultimi giorni di sopravvivenza, e i movimenti ameboidi si sono mostrati sempre poco estesi e torpidi.

2) La durata della sopravvivenza in vitro dei leucociti nei tifosi è in rapporto inverso al titolo di agglutinazione del sangue, e precisamente diminuisce la durata di sopravvivenza col crescere del titolo di agglutinazione. Oscillando il titolo tra 1:100 e 1:400, la sopravvivenza è durata 4 giorni; tra 1:400 e 1:500, 3 giorni; tra 1:600 e 1:700, 2 giorni.

3) Nei tifosi, sui quali sono state praticate le presenti ricerche, l'esame ematologico ha dimostrato la costante esistenza nel sangue periferico di leucopenia polinucleare neutrofila con linfocitosi relativa.

Interpretazione dei risultati

La minore durata di sopravvivenza in vitro dei leucociti nei tifosi, rispetto a quella dei leucociti nei soggetti sani, dipende dalla presenza dell'organismo dei bacilli di Eberth, le cui tossine possono agire direttamente sui leucociti diminuendone la vitalità o indirettamente sugli organi ematopoietici stimolando la produzione di forme dotate di minore resistenza. L'importanza dei leucociti nella produzione degli anticorpi in genere, e delle agglutinine in specie, nelle malattie infettive dell'organismo, è confermata dai risultati delle presenti ricerche. Infatti, se i leucociti hanno in vitro una sopravvivenza di durata tanto minore, quanto maggiore è il titolo di agglutinazione del sangue all'atto del suo prelevamento, si può pensare che nella lotta fra agente infettante e organismo, i leucociti, ai quali è devoluta per gran parte la formazione di sostanze difensive, vadano incontro a una più rapida perdita della loro vitalità in rapporto alla crescente produzione di anticorpi: sia che tale produzione si effettui per fenomeno secretivo o per processo distruttivo dei leucociti stessi.

La leucopenia polinucleare neutrofila, esistente nel sangue periferico nei tifosi, può dipendere da diminuita produzione dei leucociti per l'azione dannosa delle tossine tifose sugli organi ematopoietici, o da aumentata distruzione dei leucociti, o da alterata ripartizione dei leucociti stessi (leucopenia da spostamento), con ritenzione dei polinucleari negli organi profondi (milza, midollo osseo), dove maggiore è la produzione di sostanze difensive. D'altra parte la linfocitosi relativa può essere interpretata o come fenomeno puramente passivo, dipendente dalla leucopenia polinucleare concomitante, ma più probabilmente è un fenomeno attivo, intimamente legato ai processi di difesa dell'organismo, come ne è prova il suo costante riscontro nelle malattie infettive che lasciano più durevole immunità.

BIBLIOGRAFIA.

1) *Sulla sopravvivenza dei leucociti:*

Cardile. *Sulla vita dei leucociti fuori dell'organismo.* Archivio per le Scienze Mediche, vol. XXII, n. 23, 1898.

DE-HAAN. *Mobilité amiboïde et phagocytose*. Archives Néerlandieses de Physiologie de l'homme et des animaux. p. 388, 1922.
GILBERT et WEINBERG. *Traité du sang* Baillière, Paris, 1913-21.
FERRATA. *Emopatie*. Soc. Ed. Libraria, Milano, 1923.
FORTI. *Ricerche fisiologiche sui leucociti sopravviventi*. Archivio di Fisiologia, vol. XXIV, fasc. 4, 1926.
HAYEM et HÉNOQUE. *Sur les mouvements dits amiboïdes observés particulièrement dans le sang*. Arch. Gén. de Méd. Paris, 1866.
JOLLY. *Sur la durée de la vie et de la multiplication des cellules animales en déhors de l'organisme*. Comptes Rendus de la Soc. de Biologie, 1903, pag. 1266.
ID. *Sur la survie des cellules en déhors de l'organisme*. Ibid., 9, juillet 1910.
ID. *Sur la survie des leucocytes*. Ibid., 22 oct. 1910; 20 avr. 1913.
ID. *Traité technique d'hématologie*. N. Maloine, Paris, 1923.
RANVIER. *Traité technique d'histologie*. Paris, 1878.
RIEUX. *Traité d'hématologie clinique*. Doin, Paris, 1924.
SABRAZÈS. *Le sang des typhiques*. Arch. d. mal. du coeur, 1925, n. 4, p. 205.
SCHULTZE. Arch. f. mikr. Anatomie, I, 1865.

2) *Sulle agglutinine*:

CARREL A. et EBELING A. *Leucocytic secretions*. Journ. Exp. Med., vol. XXXVI, dic. 1922, p. 645.
CENTANNI. *Trattato d'Immunologia*. Soc. Ed. Libraria, Milano, 1921.
DOYEN. *L'immunité en six leçons*. Paris, 1911.
DELILLE A. *Le mécanisme de l'immunité*, t. I. Masson & C., Paris, 1910.
FELLÄNDER et KLING. *Untersuchungen über die Bildungsstätten des anaphylaktischen Reaktionskörpers*. Zeitschr. f. Immunitäts, I, T. Orig., Bd. XV, pp. 409-435, 30 novembre 1912.
MANOUKHINE I. I. *Sur le rôle des globules blancs et de la rate dans la production de l'alexine, des hémolysines, des agglutinines et des bactériolysines*. Comptes Rendus de la Soc. de Biologie, t. XXIV, 7 juin 19-3, p. 1221.
METCHNIKOFF. *L'immunité dans les maladies infectieuses*. Paris, 1901.
NICOLLE. *Eléments de microbiologie générale et d'immunologie*. Doin, Paris, 1926.
PAOLUCCI R. *Ricerche sulla formazione di sostanze antibatteriche nel sangue in vitro*. Haematologica, vol. I, nov. 1920, pp. 523-543.
RUSK G. J. *Studies on the locus of anthibody formation*. University of California Publ. in Pathology, vol. II, n. 16, 1914, pp. 139-145.
RUSS V. u. KIRSCHNER L. *Experimentelle Studien über die Funktion der Milz bei der Agglutinin produktion*. Zeitschr. f. Immunit., T. Orig., Bd. XXXII, 1 luglio 1921, pp. 113-135.
STUBER R. *Ueber Agglutinine*. Bioch. Zeitschr., Bd. LXXVII, 10 nov. 1916, pp. 388-401.
TSURUMI M. u. KOHDA K. *Ueber die Bildungsstätte des Komplementbindenden Antikörpers*. Zeitschr. f. Immunit., T. Orig., Bd. XIX. pp. 519-527, 1 nov. 1913.

II.

OSPEDALE MAGGIORE DI SAN GIOVANNI BATTISTA - TORINO
Divisione Medica diretta dal Prof. LUIGI FORNACA.

Agglutinine e batteriolisine nella vaccinazione per via orale contro tifo e paratifi

per il dott. CARLO ZOBOLI, assistente volontario.

L'argomento della vaccino-profilassi per via enterica contro il tifo e paratifi è venuto ad assumere, dallo scorso anno, notevole carattere di attualità in seguito alla provvida ordinanza governativa ai Prefetti relativa all'obbligatorietà della vaccinazione. Non v'è chi non veda l'utilità e i vantaggi che tale-metodo dovrà apportare all'applicazione della legge, ove ne sia maggiormente confermata la sua efficacia, in modo che essa non si limiti più soltanto a determinate classe di individui, ma come misura profilattica venga estesa alla popolazione tutta, come precisamente avviene da tempo nel nostro paese, per la vaccinazione antivaiolosa.

Per via orale tutti i fenomeni reattivi locali e generali più o meno intensi che spesso seguono alla vaccinazione per via ipodermica o peggio, per via endovenosa, verrebbero certamente eliminati. Non sono tali fenomeni infatti sempre trascurabili, giacchè sono noti casi, invero non frequenti anzi alcuni forse evitabili, in cui si ebbero risvegli di focolai tubercolari, sindromi meningee, sindromi polineuritiche acute, risveglio di fatti asmatici, o reazioni renali o nefritiche. Preti descrive persino un caso in cui sopravvenne cecità con atrofia del nervo ottico, ed un altro in cui comparvero convulsioni cloniche dovute a uno stato irritativo. Così pure quegli stati patologici generalmente controindicanti la vaccinazione per via ipodermica od endovenosa, non creano alcun ostacolo a quella per via enterica. Inoltre la semplicità dell'introduzione del vaccino, per cui non abbisogna personale medico, nè alcun armamentario, sarebbe pure un fattore tutt'altro che trascurabile alla diffusione del metodo, giacchè non verrebbero intralciate affatto le normali abitudini di vita e di lavoro dell'individuo.

Mentre invece è doveroso riconoscere che la vaccinazione per via ipodermica, tralascio anche la endovenosa, pur prescindendo dai fatti gravi accennati,

provoca sovente reazioni di una certa entità. Gli è appunto per questo che la vaccinoprofilassi contro il tifo e forme paratifose al contrario della jenneriana non è entrata finora nella comprensione non solo del popolo, ma neppure delle classi più colte, benchè siano stati universalmente riconosciuti specialmente nell'ultima guerra, i benefici che essa certamente arrecherebbe alla lotta contro il grave morbo che permanentemente insidia la società nostra.

Epperò numerosi furono i ricercatori che indirizzarono i loro studi alla ricerca di un metodo che permettesse l'introduzione di un vaccino il quale provocando il minimo di reazione locale e generale riescisse a conseguire un sicuro effetto immunitario. E le indagini vennero pertanto indirizzate sulla possibilità di utilizzare la via gastro enterica.

Così Wolf fu il primo a cimentare sui topi il nuovo metodo, Yoshida a sua volta portò un prezioso contributo alle ricerche impiegando un vaccino composto di b. Paratifo B. Mentre nessun disturbo generale e locale avevano riscontrato gli AA. suddetti, Courmont, e Rochaix in successive esperienze su conigli e capre, dovettero abbandonare la via gastro-enterica avendo provocato intensa reazione locale, ma introdotto il vaccino per clistere riuscirono a renderlo perfettamente tollerabile, per cui incoraggiati dall'esito lusinghiero applicarono il metodo all'uomo. Tre anni dopo Lumière e Chevrotier, riprendono le ricerche sui topi ottenendo buoni risultati. E così ancora Teissier, Portmann, Ornstein, Neri e molti altri. Ma nuovo e vigoroso impulso ricevette la vaccino-profilassi per via gastro enterica ad opera di Besredka, il quale con ricerche sistematizzate su conigli portava realmente un valido contributo alla risoluzione del problema. Riusciti infruttuosi i primi saggi con semplice vaccino, l'A. riprese gli esperimenti unendo ad esso una certa quantità di bile di bue commista a polvere di liquerizia. Ottenne in tal modo una immunità così cospicua da permettere la sopravvivenza dell'animale anche in seguito all'iniezione di coltura paratifosa B.

Da tale brillante risultato traeva l'illazione che l'esperimento, svolgendosi nello stesso modo con cui l'uomo contrae naturalmente l'infezione, poteva essere applicato anche su di esso, ed affermava anzi che solo in questo modo si poteva ottenere una reale e rapida immunizzazione (immunità di barriera).

Così la vaccino profilassi contro gli stati tifosi per via orale uscita dalla fase sperimentale trovò applicazione pratica in parecchie contingenze, quali l'epidemia del dipartimento del Pas de Calais, quella scoppiata al Collegio Militare di La Flèche, a Kalosolessis, a Morein in Romania e ripetutamente al Marocco, in Germania, in Grecia ed in Italia.

E benchè i risultati siano tuttora controversi, i vaccini vengono già preparati industrialmente e sono così numerosi che può riuscirne imbarazzante la scelta.

L'argomento perciò è tuttora di attualità e le osservazioni al riguardo, possono offrire qualche interesse. Il prof. Fornaca ha voluto che il metodo

fosse studiato nella sua Divisione medica e affidava a me l'incarico delle ricerche. Lo ringrazio pertanto dei suoi consigli e riferisco in breve il risultato del mio studio.

Per le varie prove eseguite mi sono valso di enterovaccini misti preparati dai tre maggiori Istituti Sieroterapici Italiani, basati tutti sul sistema Besredka e cioè con associazione di Bile di Bue; ne differisce singolarmente la quantità e la ripartizione dei germi impiegati. I vaccini tipo A e tipo B, così li chiamerò, contengono per dose 100 miliardi di B. del tifo, e 50 di paratifo A., 50 di paratifo B. Quello tipo C. contiene per dose 120 miliardi di bacilli del tifo, 50 di paratifo A., e 30 di paratifo B.

Furono scelti per le vaccinazioni individui sani, che non avessero superato in precedenza infezioni tifoidi. Ho praticato, per ciascuno di essi la sierodiagnosi di Widal, un conteggio dei gl. bianchi, ed ho loro somministrato un purgante il giorno prima. Il vaccino era somministrato sempre a digiuno due ore avanti il pasto, previa ingestione della pastiglia di bile secca; la vaccinazione veniva ripetuta il giorno seguente per i tipi A e B tre giorni di seguito per il C.

Il prelevamento del sangue veniva fatto poi per la maggior parte al decimo giorno di vaccinazione, saggiando per altri il potere agglutinante e batteriolitico, del siero dopo 20 e 30 giorni, per quattro soltanto dopo due mesi. La tolleranza di tutti i tre tipi di vaccini, fu perfetta. Soltanto in tre individui insorsero lievi dolori al ventre e qualche scarica diarroica, mai vomiti. La temperatura presa ogni tre ore non subì in nessuno aumenti apprezzabili, uno solo accusò forti dolori generalizzati all'addome, parecchie scariche diarroiche e subì un rialzo termico fino a 38,5 per la durata di alcune ore. Fatto degno di nota, in quanto che il soggetto era affetto da turbe gastrointestinali in seguito a cronica appendicite. Infine ho creduto opportuno di suddividere le ricerche in tre serie distinte, per ciascun vaccino usato, allo scopo di comparare più facilmente le singole qualità di essi, riportandone i risultati nelle tabelle seguenti:

Serie A.

N.	Giorni di vacc.	Agglutinine Titolo = 1:20	1:50	1:100	Batteriolisine Titolo = 1:100	1:200	1:500	1:1000
1	10	0	0	0	16	62	320	numerose colonie
2	10	0	0	0	6	33	280	
3	10	+	+	+	18	40	200	
4	10	+	++	+	6	44	180	
5	10	+	+	0	30	74	320	
6	20	+	+	0	12	60	340	
7	20	+	+	0	21	62	130	
8	30	+	+	0	12	30	300	

Controllo: Siero normale — Agglutinazione 1:10 = — 1:20 = — 1:50 = —
» di tifoso — » 1:50 = +++ 1:100 = +++
Controllo: Siero normale — Batteriolisine = numerosissime colonie
» di tifoso — » = scarse colonie.

SERIE B.

N.	Giorni di vacc.	Agglutinine Titolo = 1:20	1:50	1:100	Batteriolisine Titolo = 1:100	1:200	1:500	1:1000
1	10	+	+	0	4	12	180	numerose colonie
2	10	+	+	0	12	21	273	
3	10	0	0	0	14	28	197	
4	10	0	0	0	17	31	108	
5	10	0	0	0	6	38	190	
6	10	0	0	0	19	26	280	
7	20	+	+	0	12	44	206	
8	20	0	++	0	26	36	200	
9	30	0	+	+	18	32	108	
10	30	+	+	0	14	60	194	
11	50	+	+	0	70	120		
12	60	+	+	0	94	280		
13	60	+	0	0	45	196		
14	60	+	+	0	62	320		

Controllo: Siero normale — Agglutinazione 1:10 = — 1:20 = — 1:50 = —
» di tifoso — » 1:50 = +++ 1:100 = +++
Controllo: Siero normale — Batteriolisine = numerosissime colonie
» di tifoso — » = scarse colonie.

SERIE C.

N.	Giorni di vacc.	Agglutinine Titolo = 1:20	1:50	1:100	Batteriolisine Titolo = 1:100	1:200	1:500	1:1000
1	10	0	+	0	12	92	147	colonie a sciami
2	10	0	+	0	9	101	190	
3	10	+	+	0	16	114	227	
4	10	0	0	0	20	129	157	
5	10	0	0	0	14	108	173	
6	20	+	++	0	38	86	191	
7	20	0	+	0	76	92	128	
8	30	+	++	0	44	91	162	

Controllo: Siero normale — Agglutinazione 1:10 = — 1:20 = — 1:50 = —
» di tifoso — » 1:50 = +++ 1:100 = +++
Controllo: Siero normale — Batteriolisine = numerosissime colonie
» di tifoso — » = scarse colonie.

Le prove di agglutinazione venivano eseguite in goccia pendente con coltura di 24 ore. La prova della batteriolisi era praticata in vitro secondo il metodo di Stern e Korte. Il conteggio delle colonie era fatto dopo 20 ore dall'insemenzamento delle scatole di Petri e ripetuto dopo altre 20 ore. Le culture di bacilli di tifo usate per la agglutinazione si sono dimostrate agglutinanti fino al titolo 1:10.000 con siero agglutinante dell'I. S. M. mentre i B. paratifi A e B erano agglutinati fino al 1:2000. Per la batteriolisi le culture hanno dimostrato buone proprietà antigene alle diluizioni massime del siero antibatterico dell'I. S. M. col titolo 1:1000.

E per quanto le prove di agglutinazione venissero ripetute su vari ceppi (a titolo agglutinante controllato), giacchè per assumere esse un sicuro valore

diagnostico devono venire eseguite almeno su due o tre diverse culture trapiantate da 24 ore (Fornaca) fu notata qualche differenza nei risultati dei vari saggi. Pertanto questa può essere messa in rapporto oltre che alla diversa intensità di reazione del siero, anche coi vari ceppi usati, come opportunamente stabiliva il mio Primario prof. Fornaca in numerose ricerche eseguite nella sua Divisione Medica: epperò il fatto venne tenuto in debito conto per il giusto apprezzamento delle prove stesse.

I risultati ottenuti coi singoli vaccini press'a poco si equivalgono tra loro concordando nella reazione sierologica provocata. Pertanto, dalla osservazione delle tavole appare evidente la scarsità e l'incostanza del potere agglutinante sia pure a basse titolazioni, mentre la presenza di batteriolisine è invece più notevole.

Questo risultato non viene certamente a costituire un fatto nuovo bensì ribadisce il carattere del comportamento di tali proprietà nel siero dei vaccinati per bocca. Già i primi esperimentatori (Wolf, Yoshida) avevano riscontrato la assenza di potere agglutinante nel siero di sangue dei topi vaccinati per via gastro enterica, mentre erano presenti le batteriolisine.

Courmont e Rochaix in ricerche condotte su conigli ne constatavano la presenza sebbene in scarsa quantità, essendo invece sempre in numero maggiore le batteriolisine. Teissier ne registra pure la presenza. Besredka già dopo 5-15 giorni dalla vaccinazione trovava ad altissimo titolo le agglutinine, persistenti anche dopo mesi benchè in numero notevolmente ridotto. In conigli, preventivamente sensibilizzati con bile di bue, le agglutinine si dimostravano in minor copia ed in seguito a successive rivaccinazioni il tasso di esse andava completamente scomparendo. Ornstein in numerose ricerche sperimentali trova scarse proprietà agglutinanti del siero di sangue.

Achard eseguendo un controllo di vaccinazione antitifica fatto da Besredka afferma di non aver constatato la presenza di potere agglutinante, bensì in epoche diverse trova le batteriolisine. Portmann riferisce, che essendo stati vaccinati per via gastrica contro il tifo alcuni studenti di medicina furono rilevate scarse agglutinine e batteriolisine nel loro siero. Galeotti trova il potere agglutinante del siero dei vaccinati spesso nullo o scarso raramente sorpassante il titolo 1:20, 1:50. Concordi sono pure le indagini di Grixoni e Belfanti nell'affermare l'incostante produzione di agglutinine. Neri invece non ne trova nel siero di conigli vaccinati per via gastrica una sola volta, sono presenti al titolo di 1:50 nelle vaccinazioni ripetute, mentre manca completamente il potere battericida. Lo stesso A. in vaccinazioni sperimentali per via sottocutanea riferisce di aver riscontrato la mancanza o la debole formazione di agglutinine a cui fa riscontro una intensa produzione di anticorpi batteriolitici. La presenza di questi nel siero, offre invece un dato più sicuro e più costante. Pochi infatti sono i ricercatori che ne abbiano

riscontrato la assenza totale o quasi (Teissier, Peruzzi, Neri) mentre tutti gli altri AA. sono perfettamente concordi nel registrarne la comparsa sebbene a titolazioni diverse. Così pure il mancato parallelismo tra le due reazioni, per cui a uno scarso potere agglutinante corrisponde una più o meno intensa quantità di batteriolisine fu già notato da numerosi sperimentatori (Kolle, Neri, Negroni, Micheli, Quarelli). Fatto questo tanto più degno di nota, in quanto che, come ormai è da tutti negato esistere un rapporto tra agglutinazione e proprietà immunitarie (Besredka, Trèmolieres, Loew, Maillart, Wright, Banti, Grixoni, Almagià) è invece da parecchi AA. attribuita una certa importanza, per la dimostrazione dello stato immune acquisito, alla presenza di batteriolisine (Wright, Grixoni, Belfanti, Micheli, Quarelli, Neri, Kolle, Hoetsch, Fulle).

A tale proposito, pur non volendo approfondire la questione esulando l'argomento dall'intento prefissomi in questa nota, accennerò che neppur alla comparsa di anticorpi batteriolitici, viene riconosciuto valore per attestare lo stato immune (Courmont, Rochaix, Banti, Besredka) mentre che la loro mancanza (Besredka) non permette di affermare l'assenza di immunità. La comparsa di questi anticorpi non starebbe ad attestare altro che il passaggio in circolo di frazioni del vaccino, (Besredka, Courmont, Rochaix). La questione pertanto è tuttora sub iudice.

CONCLUSIONE.

Ricercate le agglutinine nel siero di individui vaccinati per os contro il tifo e paratifi, ne ho riscontrato inconstanti e scarse quantità non superando che eccezionalmente, con agglutinazioni parziali, il titolo di 1:50.

Le batteriolisine hanno dato risultati positivi sebbene a titolazioni piut tosto basse 1:100 1:200 1:500.

Tali proporzioni non si sono modificate, sia saggiando il siero dopo 10 giorni dalla vaccinazione, che dopo due mesi.

La tolleranza dei vaccini fu indistintamente buona, fatta eccezione per un solo individuo affetto da appendicite cronica in cui si verificò qualche lieve disturbo.

Alcune ricerche, tuttora in corso, eseguite allo scopo di stabilire un confronto tra la via orale e quella ipodermica, mi permettono di affermare che l'intensità della reazione sierologica, provocata con quest'ultima via è notevolmente maggiore di quella ottenuta per via orale: dato questo perfettamente concorde alle numerose osservazioni precedentemente fatte dagli altri ricercatori.

Ad ogni modo ritengo che anche le percentuali di agglutinine e batteriolisine rilevate nelle mie indagini affermino esistere nel siero di sangue una reazione non trascurabile, in seguito alla vaccino profilassi per via orale.

BIBLIOGRAFIA.

ACHARD. C. R. Acad. de Médecine, 1924.
BESREDKA. C. R. Acad. des Sciences, 1918: Ibid., 1919; Ann. Inst. Pasteur, 1919.
CALMETTE. Ann. Inst. Pasteur, 1923.
CROSSONINI. Lo Sperimentale, 1917.
COURMONT et ROCHAIX. Presse Médicale, 1911.
FORNACA. R. Acc. Med. Torino, 1897; Riforma Medica, 1903.
FULLE. Lo Sperimentale, 1915.
LUMIÈRE. Paris Médical, 1925.
LUMIÈRE et CHEVROTIER. C. R. Ac. des Sciences, 1914; Soc. Thérap. Paris, 1915.
NERI. Lo Sperimentale, 1916; Ann. d'Igiene, 1923.
PERUZZI. Annali di Medicina Navale, 1915.
PORTMANN. Gaz. Heb. des Sciences Méd., 1926.
TRÉMOLIÈRES etc. Bull. Acad. de Médecine, 1915.
YOSHIDA. Arch. für Hyg., 1909.
WRIGHT. Ann. Inst. Pasteur, 1923.
WOLF. Münch. Med. Woch., 1908.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. A. ZERI

Sulla vaccinoterapia e batteriofagoterapia della febbre tifoide

pel dott. RAIMONDO DORIA, aiuto negli Ospedali.

Quantunque molti Autori, da più di venti anni, si siano occupati dell'argomento, l'accordo sull'efficacia e sulla reale utilità di questa terapia è lungi dall'essere raggiunto. Infatti mentre una parte degli sperimentatori si dimostra poco meno che entusiasta del metodo, altri levano forti dubbi, e mettono in evidenza i pericoli che esso racchiude.

Così P. Claisse e L. Louet negano ogni tangibile beneficio, e Weill-Hallè riconosce che il metodo non è innocuo: egli stesso ha osservato delle morti per shoc. In un padiglione degli Ospedali di Parigi dove fu applicato il metodo, si ebbe una mortalità più alta che negli altri. Guinon notò la relativa frequenza dei fenomeni di collasso dopo le iniezioni di vaccino.

La vaccinoterapia, dapprima si credeva strettamente specifica, e aveva la sua base teorica nei lavori di Wright sulle opsonine. Ma quando si è veduto che i medesimi effetti terapeutici si potevano avere mediante vaccini non specifici, o dopo un più o meno violento shoc, comunque provocato (ad es., per un intervento chirurgico, per l'uso di metalli colloidali introdotti con intento chemioterapico, ecc.) molti cominciarono a vedere nella vaccinoterapia poco più o niente più che una proteinoterapia, ed alla teoria dello stimolo specifico alla formazione di anticorpi si sovrappose quella di uno stimolo aspecifico di preesistenti poteri di difesa dell'organismo, che ponesse in azione fermenti preesistenti (ad es. provocando una maggior formazione di complemento), o stimolasse la fagocitosi, o provocasse per un meccanismo fisico-chimico fenomeni di adsorbimento.

Così mentre la prima teoria portò agli autovaccini, la cui utilità in determinati casi non si può tuttavia disconoscere, la seconda portò alla terapia con proteine aspecifiche, comprendendovi i vaccini batterici eterologhi, alla colloido-terapia (argento colloidale, silice colloidale) e alla shocterapia, per introduzione nelle vene di varie sostanze estranee, oltre le già nominate (urotropina, glucosio). Così nella terapia del tifo, dopo tentato il siero, che i suoi stessi sostenitori (Chantemesse) consideravano inutile e pericoloso dopo il 10°-12° giorno, si venne ai vaccini omologhi, variamente trattati, e quindi ai vaccini eterologhi.

I varii Autori hanno adoperato:

1) Bacilli vivi attenuati, presto abbandonati per i pericoli che presentavano.

2) Bacilli morti uccisi col calore (60°) o con varii agenti chimici (acido fenico, formolo, iodio, ecc.). Pare, secondo Levi della Vida, che i bacilli uccisi col calore o con l'acido fenico siano i più adatti a stimolare la formazione di anticorpi.

3) Vaccini sensibilizzati con siero di convalescente (Ishikawa, che per primo, nel 1914, li iniettò nelle vene).

4) Prodotti del corpo batterico. Qui vanno compresi i vaccini lisizzati (con antisiero, umano o animale), e le stomosine.

5) Vaccini eterologhi dei seguenti germi, uccisi col calore o con i mezzi chimici: Piocianeo (Rumpf); Coli (Kraus); Meningococco (Micheli e Quarelli); Stafilococco (Micheli e Quarelli); Colera (Micheli e Quarelli); Germi saprofiti delle acque (Mantè).

6) Deuteroalbumosa (Lüdke e Stark), peptone (Wolf), latte (naturalmente solo per via endomuscolare, usato per primo da Schmidt) siero antitifico trattato con elettroargolo (Pansini).

7) Metalli colloidali, silice colloidale, urotropina (Chauffard), glucosio (Cesa-Bianchi).

8) Recentemente è stato anche usato il batteriofago (Alessandrini e Doria, Hauduroy), principio litico in serie, scoperto nel 1917 da D'Herelle, probabilmente un ultramicrobo, parassita obbligato di germi viventi di varii gruppi batterici. Però il brodo che contiene il batteriofago contiene pure prodotti batterici e il peptone, onde la sua azione è complessa.

Le dosi usate dai vari AA. per i vaccini batterici, vanno da 20 milioni a 1 miliardo, per via sottocutanea, e da 5 a 500 milioni nelle vene. Le iniezioni furono fatte ogni giorno, ogni due giorni o più distanziate.

Gli AA. che hanno istituito ricerche comparative hanno osservato che dosi di oltre 500 milioni per via sottocutanea e di oltre 100-200 milioni per via endovenosa presentano gravi pericoli (Pennetta e Melosci). Deutsche segnala due casi di morte e frequenti collassi per iniezione endovenosa di 500 milioni di germi. Secondo Micheli e Quarelli, se si usa vaccino essiccato a 100°, e conservato nel vuoto e all'oscuro, condizioni che conservano inalterata la tossicità, è pericoloso sorpassare, per via endovenosa, una quantità corrispondente a 6-12 milioni di germi.

I vaccini lisizzati e quelli sensibilizzati sarebbero meno tossici, probabilmente perchè corrispondono a parità di volume, ad una dose minore di germi (Micheli e Quarelli). Sempre, secondo i detti Autori, non si ha beneficio se manca la reazione termica, e questa sarebbe provocata da dosi minori di etero-vaccino che di autovaccino: l'eterovaccino sarebbe preferibile per la minore azione tossica generale. Vi sarebbe vantaggio ad usare mescolanze di varii eterovaccini. Le dosi piccole e ripetute sono del tutto inefficaci. Nel complesso non pare che vi siano spiccate differenze di azione da un vaccino all'altro: assai maggiore importanza ha la dose e la via di somministrazione.

Avendo potuto seguire, durante più di due anni (1924-1926) nel R. Istituto di Patologia Medica e nel V Padiglione del Policlinico un buon numero di casi di tifo, molti dei quali furono vaccinati, riferisco in breve i risultati delle mie osservazioni e le considerazioni che, da queste osservazioni, e dall'esame spassionato della letteratura mi sembra lecito trarre.

I casi da me direttamente seguìti furono 158, dei quali 90 non subirono alcun trattamento vaccinico.

In questi 90 casi si ebbe una mortalità del 5 1/2 % (cinque casi) che corrisponde a quella che si ha in media da molti anni negli Ospedali di Roma. Recidive si presentarono in quattro casi (4 1/2 %).

L'apiressia durevole si ebbe in media in 3-4 settimane. Il decorso febbrile fu assai vario, presentando talora il classico tipo di Wunderlich, talora una maggiore o minore irregolarità, talora un anfibolismo per tutto il decorso, in tali casi più breve, della malattia, talora (un caso di paratifo A) accessi pseudopalustri. Dei casi con febbre iniziale assai elevata talora sfebbrarono in meno di tre settimane, e casi con febbri meno elevate durarono talora oltre quattro settimane.

CASO 1-U. — Enrico P., anni 33. Non trattato.
Wid. + splenomegalia. Temp. primi giorni 39-40.
Apiressia 11° giorno.
Dimesso in agosto 1924 dal V Padiglione.

CASO 43-U. — Armando C., anni 18. Non trattato.
Wid. + splenomegalia. Temp. primi giorni 39-40.
Apiressia in 17ª giornata.
Dimesso in ottobre 1925 dal V Padiglione.

CASO 15-D. — Rosina B., anni 17. Non trattato.
Widal negativa, poi positiva.
Temp. primi giorni 38,6-39,5.
Apiressia 13° giorno.
Dimessa in ottobre 1924 dal V Padiglione.

CASO 33-D. — Laura F., anni 14. Non trattata.
Widal + splenomegalia.
Temp. dei primi giorni 38-39.
Apiressia in 14° giorno.
Dimessa in aprile 1925 dal V Padiglione.

In qualche raro caso ho osservato, dopo una settimana o più di convalescenza e di apiressia, una singola elevazione di temperatura, piuttosto elevata, durata un giorno, della quale non ci si poteva render conto con complicanze o con cause accidentali, dietetiche, o altro.

Qualcuno dei pazienti non trattati coi vaccini ebbe iniezioni endo-muscolari di Caseal Calcico, o di urotropina, ripetuta a giorni alterni (gr. 1,25 in 5 di acqua distillata, nelle vene), senza danno, ma anche senza un'evidente modificazione del corso del male: la reazione termica fu scarsa o nulla.

Dei casi trattati, 13 ebbero vaccino ucciso al calore e fenicato (Levi Della Vida) e 10 ebbero vaccino lisizzato col metodo Caronia: si iniziava il trattamento con 25 milioni di germi, o con 1/2 cc. di vaccino lisizzato, nelle vene, per proseguirlo a giorni alterni con 50 milioni e rispettivamente con 1 cc. di vaccino lisizzato. Alcuni casi furono trattati con dosi maggiori, per via sottocutanea.

Quarantacinque casi (comprendo in questi i 18 casi riferiti nel mio lavoro sul batteriofago) furono trattati con batteriofago antitifico polivalente iperattivo, preparato dal prof. Alessandrini A. e da me. Ne furono dati 5 cc. per bocca e 5 cc. per iniezione endomuscolare il primo giorno di somministrazione, un cmc. al giorno, per bocca, o sottocute nei tre giorni seguenti. In pochi casi (8) ne fu data da 1/2 a 1 cc. per via endovenosa, una sola volta, o a giorni alterni, per tre volte.

Mi sembra giusto di considerare la batteriofagoterapia del tifo come una vaccinoterapia. Il batteriofago è infatti una brodocultura nella quale i germi sono stati disciolti dall'agente litico: essa contiene, oltre l'agente litico, i prodotti della lisi. Inoltre l'agente litico penetrato nel corpo vi si moltiplica lisando un grande numero di germi, che costituiscono, così, un autovaccino. È discutibile se a questa azione vaccinica si aggiunga un'azione inibitrice sullo

sviluppo dei germi, quale si vede nelle culture. È infatti noto che solo eccezionalmente, in cultura, tutti i germi sono lisati dal batteriofago: alcuni gli resistono, e dànno luogo alle culture secondarie che si sviluppano però più o meno tardivamente secondo l'attività o virulenza del batteriofago. Il ritardo di sviluppo va da poche ore a molti giorni: le culture secondarie sono batteriofagoresistenti, e spesso albergano il principio litico, che si mantiene a spese degli scarsi germi non resistenti eventualmente presenti (colonie miste o flatterkolonien). Questo fenomeno può render conto del perchè in qualche caso l'emocultura del tifo si sviluppa tardivamente anzichè nelle prime 24 ore. Questo fenomeno però potrebbe anche favorire nell'organismo la formazione di germi particolarmente resistenti, e contribuire in qualche caso, a produrre le febbricole interminabili, o alcune complicazioni tardive, come ad es. angiocoliti e colecistiti. E ciò tanto più in quanto il batteriofago a lungo andare provoca la formazione di antifagine, che ne inibiscono l'attività. Ed è noto che piccole dosi di batteriofago poco attivo possono aumentare la predisposizione anzichè dare immunità. Questa è anche la ragione per cui non è bene somministrarlo per più di tre giorni. La sua attività è pure inibita dalla chinina e da un eccesso di acido, onde chinina ed acidi minerali, non vanno dati insieme con esso.

Un altro grave inconveniente del batteriofago è costituito dal fatto che non sempre è attivo verso lo stipite di tifo presente nell'infermo.

Quando non si dà per via endovenosa generalmente non provoca un violento shoc, ma soltanto un forte rialzo termico entro le 6-8 ore. Per via endovenosa, specie se è molto attivo, dà spesso uno shoc emoclasico di estrema gravità, talora seguìto, dopo qualche ora, da un secondo shoc, meno violento, ma più pericoloso, forse dovuto alla grande quantità di germi lisati.

Pertanto il batteriofago non deve essere assolutamente adoperato per via endovenosa.

Come si sa nello shoc si ha una vasodilatazione cospicua, a volte tale che nei capillari di alcuni territori vascolari non giunge più sangue, e si possono avere necrosi di certi tessuti se la condizione dura oltre 15-20 minuti, come in effetto accade. È stata sperimentalmente osservata, nel cane, la disepitelizzazione dell'intestino: io ho osservato, nell'uomo, la formazione di chiazze cutanee cianotiche, talora seguìte da rapida necrosi e da formazione di ulceri torpide come quelle dei decubiti, generalmente nelle stesse sedi. Ecco un altro pericolo della shoc-terapia intensa e ripetuta, che non mi consta sia stato messo abbastanza in evidenza.

Caso 56-D. — Vincenzina R., anni 17.

Emoc. positiva pel b. Eberth. Temp. primi giorni 39-40. Polso 130-140. Batteriofago nelle vene nelle giornate 17ª, 19ª, 21ª di malattia. Reaz. fortissima con chiazze di cianosi persistente alle mani e al sacro; in 23ª giornata decubiti sacrali. In 24ª giornata parotite purulenta sinistra, che fu incisa. Apiressia durevole in 50ª giornata. Dimessa nel gennaio 1926.

Nel complesso nei casi trattati, che generalmente furono però più gravi, si è avuta una mortalità e una frequenza di recidive notevolmente maggiore che nei casi non trattati coi vaccini (12 % di mortalità, 12 % di recidive). La durata della malattia, quantunque in parecchi casi abbreviata, fu generalmente intorno alle 3-4 settimane: non si ha quindi un vantaggio netto sui casi non trattati.

È bensì vero che qualunque vaccinoterapia, se dà shoc, dà poi una apiressia di 1-2 giorni, ma mi sembra inesatto considerare tale apiressia come inizio della guarigione, e attribuire alla vaccinoterapia un'altissima percentuale di guarigioni, salvo ad attribuirle poi una percentuale quasi altrettanto alta di recidive. Ho considerato come recidive solo quei casi nei quali l'apiressia è durata parecchi giorni ed ho osservato che la recidiva era quasi costante se persisteva la splenomegalia o se gli eosinofili comparsi in circolo durante la reazione vaccinica nuovamente sparivano, mancava nel caso opposto. Le recidive nei vaccinati non erano sempre lievi, ma talora furono gravi e ripetute.

CASO 32-D. — Settimia G., anni 23.
Nei primi giorni temp. 38-40; Widal positiva; Batteriofago in 12ª-15ª giornata; Apiressia in 21 giorni; Ricaduta in 29ª giornata; Apiressia in 62ª giornata.
Dimessa in febbraio 1925 dal V Padiglione.

CASO 43-D. — Teresa P., anni 11. Tifo tipico, con roseole abbondanti.
Nei primi giorni temp. 38,6-40.
Riceve tra il 10° e il 22° giorno 6 iniez. di vaccino lisizzato Caronia.
Apiressia il 22° giorno. Recidiva il 27° giorno, con febbri alte.
Apiressia dopo 13 giorni di recidiva. Seconda recidiva dopo 12 giorni con febbri lievi, durate circa una settimana.
Totale degenza oltre 60 giorni.
Dimessa dal V Padiglione nell'agosto 1925.

CASO 56-U. — Agostino R., anni 23. Tifo tipico.
Widal neg. poi posit. Temp. 38,8-39,8 nei primi giorni.
Due iniezioni di vacc. lisizzato il 15° e il 17° giorno.
Apiressia il 18° giorno.
Recidiva il 24° giorno. Riceve tra il 27° e il 35° giorno 5 iniezioni. Apiressia durevole il 45° giorno (21° di recidiva).
Dimesso dal V Padiglione in dicembre 1925.

Dalle mie osservazioni posso confermare che qualunque vaccinoterapia è poco o niente utile se usata tardivamente, oltre la seconda settimana, e presenta maggiori pericoli: che in presenza di complicazioni polmonari, renali, cardiache, o quando vi è tendenza alle emorragie, qualunque vaccino è controindicato. Così pure negli stati di adinamia, con polso molto frequente, nonchè in presenza di soggetti particolarmente tarati da infezioni croniche e specialmente dalla sifilide. I vaccini sembrano essere meglio tollerati dai bambini. Sono spesso capaci di troncare le febbricole terminali, ma possono dare reazioni pericolose se il cuore non è indenne.

Per via sottocutanea i vaccini dànno scarsa reazione, per via endovenosa la reazione può talora essere nulla, anche sulla curva termica, ma generalmente si ha nella mezz'ora uno shoc, con brivido, elevazione termica (talora oltre 41°), tachicardia (talora oltre 180 per minuto), polipnea, pallore, cianosi, spesso con raffreddamento delle estremità delle mani e dei piedi, leucopenia. Quando lo shoc è eccezionalmente intenso si possono avere anche zone di necrosi cutanee, e diarree acquose, risiformi, che attestano la disepitelizzazione di tratti di intestino. Sebbene non l'abbia mai personalmente osservato, non farebbe meraviglia che una simile reazione possa produrre una necrosi precoce ed estesa in corrispondenza delle placche di Payer infiltrate, e provocare un'enterorragia o una perforazione

Dopo qualche ora la temperatura cade e si ha ipotermia. In questa fase si ha generalmente leucocitosi, e spesso compaiono transitoriamente in circolo eosinofili, i quali persistono se la defervescenza è durevole.

Per via orale i vaccini non producono alcuna reazione nè si dimostrano attivi, fatta eccezione pel solo batteriofago, che, anche per questa via, penetra nel sangue, forse attraverso le tonsille, e lisando un certo numero di germi provoca una discreta reazione termica. L'efficacia del batteriofago per via orale è riconosciuta anche da Smith e Hauduroy.

I vaccinati non furono sottoposti alla balneoterapia nel concetto che la reazione termica vaccinale fosse essenziale per l'effetto terapeutico, come pensano anche Micheli e Quarelli; inoltre perchè durante la reazione termica vaccinale, le condizioni generali, e particolarmente le condizioni del circolo sanguigno sono tali da controindicare il bagno.

E taluno sostiene che tra i vantaggi della vaccinoterapia è anche quello di poter fare a meno dei bagni. Però è discutibile se sia innocua pel malato una serie di iperpiressie vacciniche seguìta da una serie di ipotermie, che talora giungono al collasso, mentre i benefici effetti della balneoterapia sono ormai fuori dubbio. Oltre ai benefici visibili sullo stato generale, è antica osservazione che il bagno freddo aumenta l'indice opsonico (Milhit).

Riguardo alle complicazioni, esse si osservano all'incirca con la stessa frequenza e gravità tra i vaccinati e tra i non vaccinati.

Mentre non ho avuto occasione di osservare quelle polineuriti che si dicono relativamente frequenti fra i vaccinati, accenno di sfuggita ad alcune rare complicanze osservate tra i non trattati: una emiparesi, una paresi del facciale, e una meningite tifosa con bacilli nel liquor, guarita in 33 giorni. Di complicazioni degne di nota tra i vaccinati riferirò un caso di sindrome pseudoperitonitica da probabile insufficienza acuta surrenale:

Caso 16-D. — Teresa N., anni 18.
Tifo tipico. Condizioni assai gravi.
Nei primi giorni temp. sui 40°, polso intorno a 150.
In 14ª giornata batteriofago per os. e sottocute.

Dopo 3 giorni polso 104, temp. sui 38.
Ma insorgono poi improvvisamente dolori addominali, vomito, accenno di difesa, facies peritoneale, e in poche ore si ha l'obitus. All'autopsia (professor Dionisi) si trova il peritoneo asciutto, le anse del tenue iperemiche, si notano ulcerazioni tifose nell'intestino. Le capsule surrenali sembrano normali. Non fu permessa l'autopsia completa, quindi gli organi toracici non si poterono esaminare.
Obitus in ottobre 1924 (V Padiglione).

Chiadini fa osservare che quando tra i vaccinati mortalità e complicazioni sono assai basse, lo sono anche tra i non vaccinati. Egli vaccinava con 300-600 milioni di germi per via endovenosa, insieme con adrenalina.

***

Nel complesso si può dire che se la vaccinoterapia non si è diffusa, ciò dipende dal fatto che i suoi vantaggi sono scarsi e incostanti, mentre più frequenti e reali sono i pericoli.

Dalle mie osservazioni e dall'esame della letteratura mi sembra lecito concludere:

1) Che la vaccinoterapia in una *scarsa* percentuale di casi riesce a troncare *definitivamente* la febbre, sia nel periodo iniziale, sia nel periodo di stato, sia nel periodo delle febbricole terminali.

2) Che le recidive nei vaccinati sono molto frequenti, talora ripetute e non sempre meno gravi che nei non vaccinati.

3) Che nella massima parte dei vaccinati, la degenza in letto dura all'incirca lo stesso tempo che nei non vaccinati, la frequenza delle complicazioni e la mortalità non sono minori. La temperatura media, se vi si comprendono le ipertermie da vaccino, non è sensibilmente abbassata.

4) Che i ripetuti shoc non sono innocui, potendo, in alcuni soggetti, provocare perfino necrosi cutanee o disepitelizzazione intestinale; che essi sono assai pericolosi se l'infermo è in condizioni gravi o presenta complicazioni: che con una certa frequenza sono seguìti da collasso.

Non sembra pertanto che la vaccinoterapia possa sostituire la balneoterapia, nè costituire un metodo di cura sistematico della febbre tifoide. Qualche vantaggio se ne può forse trarre da un uso prudente, e mi sembra che le indicazioni siano essenzialmente due:

1) nella prima settimana circa, come tentativo di cura abortiva, senza insistere nella vaccinoterapia, se non se ne ha beneficio immediato;

2) nelle febbricole prolungate che seguono al tifo, e che sono spesso l'espressione di una localizzazione del b. Ebert.

In ambedue questi casi i pericoli non sono gravi, mentre notevole è il vantaggio che si può recare all'infermo col troncare il corso del male. Bisogna però sempre tener conto delle controindicazioni, specialmente quelle date dalle condizioni generali, dallo stato del cuore, e da eventuali infezioni croniche concomitanti.

BIBLIOGRAFIA.

ALESSANDRINI A. e DORIA R. Policlinico, Sez. pratica, 1924, n. 2.
ARCANGELI U. Rivista Ospitaliera, 1926, n. 1.
ARLOING e DUFOURT. La médecine, dicembre 1921.
ID. ID. Journ. de m d. de Lyon, n. 56, 1923.
BIE V. Acta med. Scandin., 19 marzo 1924.
BIEDL. Wiener Kl. Woch., n. 5, 1915.
BORAL. Ibid., n. 13, 1925.
BOSELLI. Policlinico, Sez. med., n. 8, 1915.
CARAFA. *Valore terapeutico dei vaccini di Wright.* Pallotta. Roma, 1911.
CARONIA G. La pediatria, 1917, n. 1.
CHIADINI. Riforma medica, n. 49, 1916.
CICCONARDI G. Ibid., 23 marzo 1918.
CLAISSE P. e LOUET L. Presse méd., n. 9, 1924. Ivi citati WEILL HALLÉ e GUILLAN.
CLOETTA. Correspondenzblatt f. Schweiz. Aertze, n. 24, 1917.
DEUTSCHE. Wiener Kl. Woch., n. 27, 1915.
DE VESCOVI. Riforma med., 1923, n. 193.
DI CRISTINA. La Pediatria, n. 1, 1916.
DITTHORN. Mediz. Klinik. n. 4, 1915.
DRINKE e BRONFENBRENNER. Journ. of Immunology, sett. 1924
DURUPT. Presse méd., n. 4, 1924.
EGGERT. Wiener Kl. Woch., n. 9, 1917.
FAGIUOLI. Riforma med., n. 14, 1916.
GOLSCHEIDEN. Deutsche med. Woch., n. 3, 1915.
GUINON M. Presse méd., n. 11, 1922.
HAUDUROY P. Ibid., n. 32, 1925.
HELD J. Polska gaz. lekarska, n. 27, 1923.
HOLLER. Therap. Monatsheftes, Bd. 29, H. 9, 1915.
ISHIKAWA. Zeitscehr. f. Immunitätsforschung, Bd. 23, H. 1, 1914.
JOBLING. Journ. of exp. Med., n. 5, 1915.
KRAUS. Wiener Kl. Woch., n. 2, 1915.
KRAUS e MAZZA. Deutsche med. Woch., n. 31, 1914.
LISBONNE e BOULET. Presse méd., n. 31.
LÜDKE. Münch. med. Woch., n. 10, 1915.
MANTÉ A. Presse méd., n. 35, 1917.
MERY e GIRARD. Ibid., n. 11, 1924.
MICHELI e QUARELLI. Riv. crit. di Clinica med., n. 5-6-7, 1918.
PALTAUF. Gesellschaft d. Aertze in Wien, 1915.
PANSINI G. Rif. med., 1913, p. 202.
PANTÒ V. Ibid., 21 sett. 1918.
PENNETTA M. e MELOSCI G. Ibid., n. 27, 1918.
PENSUTI. Policlinico, Sez. med., n. 2, 1915.
ID. Ibid., n. 2, 1917.
PRETI. Pensiero Med., n. 18, 1917.
RANQUE A. e SENEZ CH. Journ. des praticiens, 5 genn. 1918.
RHEIN. Münch. med. Woch., n. 3, 1915.
RICHET CH.-AZERADE-DELARNE. Bull. et mém. Soc. méd. hôp. de Paris, 12 giugno 1924.
SIGNORELLI E. Haematologica, 1920, p. 466.
SMITH J. Brit. med. Journ., 12 luglio 1924.
WIDAL B. Journ. des praticiens, 25 dic. 1920.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. VITTORIO ASCOLI

L'influenza della dose sull'azione di alcune sostanze parasimpaticotrope sulle variazioni del tasso glicemico

per il dott. FRANCESCO TONIETTI, aiuto vol.

Quasi tutte le sostanze chimiche ad azione vegetativotropa hanno mostrato oltre le proprietà di modificare lo stato di eccitabilità del sistema vegetativo, altrimenti rilevabile, anche quella di alterare il tasso glicemico normale. Ma mentre l'influenza delle sostanze simpaticotrope è indubbiamente accertata, non è stata ancora risolta la questione degli effetti esercitati sulla glicemia da alcune sostanze parasimpaticotrope in uso per la esplorazione clinica del sistema nervoso vegetativo, sopratutto per i discordi risultati ottenuti dai diversi ricercatori usufruendo della stessa sostanza.

Tale quistione è di notevole importanza non solo dal punto di vista dottrinario ma anche per le applicazioni che tali risultati hanno avuto in Clinica per individuare nei singoli soggetti e nelle singole alterazioni morbose, lo stato di aumentata o diminuita eccitabilità di una delle due sezioni del sistema nervoso vegetativo. Specialmente in questi ultimi tempi e per opera sopratutto della Scuola di Zondech, Kylin e da noi del Pende, accanto alla modificazione del polso, della pressione arteriosa, di alcune secrezioni, ecc., che si notano dopo l'uso delle sostanze vegetativotrope, si è andato sempre più insistendo sull'importanza che ha la cosidetta formula chimica dei varii soggetti per qualificarne il temperamento e la costituzione.

Cosicchè per definire, per esempio, se un soggetto sia vagotonico o vagoeccitabile si tiene oggi in gran conto anche lo studio della variazione del tasso glicemico, dello squilibrio ionico del sangue, ecc., con l'uso di sostanze farmacodinamiche. In conclusione i varii soggetti, i varii temperamenti modificherebbero lo stato del sangue in seguito allo stimolo esercitato dalle sostanze ve-

getativotrope differentemente a seconda che una delle due sezioni del sistema nervoso vegetativo si trovi di aumentata o diminuita eccitabilità.

Sopratutto si dà valore in queste deduzioni alle variazioni del tasso glicemico.

In ricerche da noi intraprese allo scopo di determinare quali modificazioni sulla glicemia le sostanze parasimpaticotrope determinassero, ci siamo accorti che non è soltanto il tono e l'eccitabilità del parasimpatico che determina in seguito all'uso di una sostanza parasimpaticotropa la variazione della glicemia, ma che questa è addirittura condizionata alla dose della sostanza stessa.

Per meglio esprimere questi nostri risultati ricordiamo come la pilocarpina mentre secondo alcuni ricercatori non avrebbe alcuna influenza sul contenuto in glucosio del sangue (Shim) secondo altri produrrebbe un'ipoglicemia (Mac Guigan, ecc.) secondo altri ancora essa determinerebbe sia negli animali che nell'uomo una iperglicemia (Bornstein e altri).

Egualmente discordi sono i pareri dei varii esperimentatori sull'azione che l'atropina avrebbe sulla glicemia. Anche per questo medicamento vi è chi ammette che esso determini una iperglicemia (Mac Guigan) chi ha osservato una ipoglicemia (Geiger-Grossmann e Sandor) chi infine afferma (Bornstein) che l'atropina è priva di azione sulla glicemia, mentre inibirebbe la iperglicemia da eccitazione del parasimpatico.

Più concordi appaiono i risultati ottenuti da varii osservatori coll'istamina, la quale, secondo la maggioranza determinerebbe una iperglicemia (Monteleone).

Ritenendo molto verosimile che i differenti risultati ottenuti dai varii autori potessero dipendere oltre che dalla differente sensibilità individuale dalla differenza delle dosi dai varii autori usate, ho voluto vedere come variasse il tasso glicemico col variare della dose somministrata.

Come animali da esperimento abbiamo usato dei grossi conigli (del peso di 2 Kg.) che tenevamo a digiuno per 18 ore prima dell'esperimento.

Dopo aver determinata la glicemia a digiuno si inoculava sottocute il medicamento e si seguivano per le 4 ore successive le oscillazioni del tasso glicemico.

Il sangue si prelevava dalla vena marginale dell'orecchio con pipette calibrate. La determinazione si eseguiva col secondo micrometodo di Bang.

Noi abbiamo studiato l'azione della *pilocarpina*, dell'*atropina* e dell'*istamina* sul tasso glicemico usando dosi differenti di questo medicamento. Abbiamo inoltre notato quale influenza esercitassero queste sostanze sull'azione della insulina nel tasso glicemico.

Per la *pilocarpina* abbiamo usato dosi da millig. 0,5 pro kilo, fino a dosi

di millig. 3,75 ed abbiamo osservato come colla somministrazione di dosi inferiori ad 1 millig. pro kilo il tasso glicemico comincia ad abbassarsi già fino dalla prima mezz'ora dall'iniezione. Questo abbassamento si accentua verso la seconda e scomparisce verso la terza ora. (Vedi tabella I).

TABELLA I.

Numero	Sostanza inoculata	Dose in mmg. per Kg.	TASSO GLICEMICO °/₀₀				
			Prima della iniezione	Dopo 30'	Dopo 1 ora	Dopo 2 ore	Dopo 3 ore
1	Pilocarpina	0.50	1	0.88	0.84	0.93	0.78
2	»	0.50	1.10	0.98	0.95	0.98	0.92
3	»	1	0.85	0.82	0.90	0.94	0.80
4	»	1	0.88	0.84	0.77	0.74	0.81
5	»	2.30	1.10	1.60	1.46	1 40	1.18
6	»	3.75	0.96	1.5	1.39	0.82	1
7	Pilocarpina Insulina 1 D. U.	0.50	0.98	0.60	0.53	0.51	0.56
8	Pilocarpina Insulina 1 D. U.	3.7	0.96	0.96	0.60	0.71	0.71
9	Pilocarpina Insulina 1 D. U.	3.7	0.91	1.20	0.98	0.89	1.35
10	Pilocarpina Insulina 1 D. U.	3.7	1	1.12	0.80	0.79	0.99

Usando invece dosi superiori (da milligr. 1,5 e 3,75 pro kilo) si osserva costantemente un aumento del valore glicemico che raggiungeva il suo massimo nei primi 60 minuti per ridiscendere gradatamente alla norma dopo 3 o 4 ore circa.

Usando dosi alte i conigli presentavano durante la prima ora tremore, agitazione, diarrea, perdita di urina.

Anche l'azione dell'insulina sul tasso glicemico veniva ad essere influenzata variamente dalla pilocarpina a secondo della dose inoculata.

Mentre le piccole dosi si mostrarono inattive, le dosi elevate venivano a neutralizzare completamente l'azione dell'insulina.

In un grosso coniglio bianco che dimostrava un grado notevole di ipersensibilità all'insulina; nel quale anche una dose unità clinica era sufficiente per determinare una sindrome ipoglicemica grave, l'inoculazione contemporanea

di pilocarpina alla dose di millig. 7,5 impediva il comparire di questa fenomenologia.

Anche più accentuata appare la differenza di azione dell'*atropina* sul tasso glicemico in rapporto alla dose. Dosi di millig. 0,50 pro kilo ed anche dosi inferiori producono invariabilmente un abbassamento del tasso glicemico che si stabilisce già dopo la prima mezz'ora dall'iniezione e che va accentuandosi dopo la seconda e la terza ora. (Vedi tabella II).

TABELLA II.

Numero	Sostanza inoculata	Dose in mmg. per Kg.	TASSO GLICEMICO °/₀₀				
			Prima della iniezione	Dopo 30'	Dopo 1 ora	Dopo 2 ore	Dopo 3 ore
1	Atropina	0.1	1 10	0.82	0.92	0.89	0.82
2	»	0.1	0.89	0.78	0.71	—	0.64
3	»	0.5	1.25	1.17	1.10	1.14	0.85
4	»	1.0	0.85	1.03	0.82	0.85	0.64
5	»	1.0	1 05	1.18	1.09	0.95	0.90
6	»	1.5	1.10	1.20	—	1.25	1.21
7	»	2.00	0.95	1.10	1.15	1.20	1.18
8	Insulina	1 D. U.	0.92	0.46	0.39	0.17	0.35
	Atropina	0.01	—	—	—	—	—
9	Insulina	1 D. U.	—	—	—	—	—
	Atropina	0.05	1	0.60	0.50	0.71	0.89
10	Insulina	1 D. U.	1.10	1	0.85	0.92	0.82
	Atropina	0.9	-	—	—	—	—
11	Insulina	1 D. U.	—	—	—	—	—
	Atropina	1 5	1.20	1.33	1.30	1.38	1.39

In dosi superiori (millig. 1) l'azione si divide in due fasi. Durante la prima ora si ha un innalzamento che è seguito da un abbassamento nelle ore successive.

Dosi superiori ai millig. 1,20 pro kilo determinano invece un aumento del tasso glicemico che si rivela dopo i primi 30 o 40 minuti e che si accentua nelle ore successive.

Come per la pilocarpina così anche per l'atropina l'azione dell'insulina sul tasso glicemico viene modificata a secondo della dose usata. Piccole dosi di atropina rinforzano l'azione ipoglicemizzante della insulina, mentre dosi maggiori attenuano l'azione dell'insulina per quanto non sempre riescano a neutralizzare l'effetto.

Dalle nostre ricerche è risultato che anche l'*Istamina* a dosi piccolissime ha un'azione inversa sulla glicemia a quella abitualmente ammessa.

Usando infatti dosi inferiori ad 1 millig. abbiamo osservato come appare evidente dai risultati riportati nella Tabella III un rapido abbassamento del tasso glicemico che comparisce nei primi 10 minuti dall'iniezione e che persiste per 80-90 minuti; mentre è noto, e di recente è stato confermato (Can-

TABELLA III.

Numero	Sostanza inoculata	Dose in mmg. per Kg.	TASSO GLICEMICO °/oo				
			Prima della iniezione	Dopo 15'	Dopo 30'	Dopo 115'	Do po 145
1	Istamina	0.03	1.07	0.89	1.07	0.82	1.07
2	»	0.05	0.82	0.71	0.71	0.57	0.57
3	»	0.25	1.14	1	1.07	1.10	0.96
4	»	0.50	1.10	1.03	0.75	1.42	1.14
5	»	0.50	0.95	0.71	0.77	0.88	—

navò), come la stessa sostanza iniettata alla dose di 1 millig. pro kilo produce un rapido aumento della glicemia che raggiunge il suo acme dopo 5-10 minuti e che rapidamente (entro 20 minuti) ritorna al valore normale.

Anche l'influenza dell'istamina sull'azione ipoglicemizzante dell'insulina è stata studiata da Silberstein e Kessler (1927). Le piccole dosi rinforzerebbero l'azione dell'insulina senza prolungarne l'effetto. Le dosi elevate determinerebbero il rapido comparire dello stato ipoglicemico.

Abbiamo studiato anche nell'uomo normale e nel diabetico l'azione della pilocarpina e dell'atropina somministrate in piccole dosi per via sottocutanea giungendo a risultati analoghi a quelli ottenuti negli animali.

La pilocarpina infatti iniettata in dosi inferiori ad 1 centigrammo ha determinato sempre un abbassamento del tasso glicemico che ha persistito per circa 3 ore. (Vedi tabella IV).

Mentre la pilocarpina alla dose di 1 centgr., come hanno recentemente messo in evidenza Izar e Cannavò determina nell'uomo normale (in equilibrio simpatico-parasimpatico) una netta reazione iperglicemica che raggiunge il suo massimo dopo la prima ora.

Anche l'atropina in dosi inferiori al milligr. ha determinato un abbassamento del tasso glicemico che si mantiene per le due ore successive all'iniezione. (Vedi tabella IV). Aumentando la dose l'azione ipoglicemizzante si fa meno manifesta. Non abbiamo esperimentato con dosi più alte, come sarebbe stato necessario per avere una netta reazione, perchè ciò poteva essere non privo d'inconvenienti.

Potrebbe obiettarsi che le oscillazioni ottenute nei valori del tasso glicemico non sono notevolissime nel soggetto normale, queste ad ogni modo diventano più nette in soggetti iperglicemici; però noi dobbiamo rilevare: 1) che

con le piccole dosi usate si è avuta sempre tendenza all'abbassamento e mai all'innalzamento, nel mentre l'opposto è accaduto facendo uso di dosi maggiori; 2) che nei controlli eseguiti tenendo i soggetti a digiuno e in condizioni di esperimento identiche senza far uso di dette sostanze non si osservano variazioni della glicemia; 3) infine che non è da trascurare l'identità dei risultati ottenuti negli animali da esperimento.

TABELLA IV.

Numero	Diagnosi	Sostanza inoculata	Dose in milligr.	TASSO GLICEMICO ‰				
				Prima della iniezione	Dopo ½ H.	Dopo 1 H.	Dopo H. 1½	Dopo 2 H
1	Normale. . . .	Atropina	0.37	0.85 polso 88	0.89 66	0.82 68	0.71 72	0.71 72
2	Normale. . . .	Atropina	0.37	0.96 polso 70	0.82 68	0.75 64	0.65 64	—
3	Normale. . . .	Atropina	0.37	0.78 polso 80	0.57 62	0.71 74	0.64 74	0.64 84
4	Normale. . . .	Atropina	0.25	0.75 polso 70	0.78 70	0.68 68	0.78 64	—
5	Diabete mellito	Atropina	0.25	1.78 polso 80	1.89 62	1.42 72	1.32 74	1.39 —
6	Diabete mellito	Atropina	0.25	2.82 polso 88	1.60 72	1.53 78	2.25 90	2.21 84
		Atropina	1.0	2.03 polso 68	2.17 60	2.07 60	1.71 62	1.89 —
7	Diabete mellito	Atropina	0.25	2.00 polso 82	1.50 76	1.89 66	2.03 68	—
8	Diabete mellito	Atropina	0.25	1.85 polso 80	1.28 74	1.78 78	2.00 74	—
9	Diabete mellito	Atropina	0.25	1.60 polso 70	1.85 72	1.53 74	1.57 78	—
		Atropina	1.5	1.92 polso 70	1.89 64	1.82 88	1.81 82	1.67 82
10	Normale. . . .	Pilocarpina	5.6	0.89 polso 76	1.32 88	0.67 84	0.92 80	0.82 88
11	Normale. . . .	Pilocarpina	5.6	0.60 polso 66	0.57 74	0.50 64	0.57 74	—
12	Normale. . . .	Pilocarpina	5.6	1.00 polso 100	0.82 82	0.71 78	0 57 76	—
13	Diabete mellito	Pilocarpina	2.4	1.70 polso 64	1.70 60	1.71 68	1.53 60	—
14	Diabete mellito	Pilocarpina	2.4	3.89	3.85	4.07	3.92	—

Ancora è da osservare, come risulta dalle tabelle, che anche il polso si è comportato con le piccole dosi inversamente a quanto accade con dosi maggiori e che l'andamento delle variazioni del polso è andato perfettamente di accordo con le variazioni del tasso glicemico.

Le ricerche da noi istituite se in massima generale confermano l'influenza che le sostanze parasimpaticotrope esercitano nel tasso glicemico, pongono sopratutto in rilievo:

I) che la dose usata ha importanza nel determinare il senso con cui tale variazione si produce ed in particolar modo, le piccole dosi hanno effetto opposto delle dosi più alte, determinando le prime un abbassamento, le altre un aumento della glicemia;

II) come non sia possibile nell'esplorazione clinica del sistema nervoso vegetativo non tener conto di questo fattore che per noi è essenziale e che, come ben si comprende, qualora non fosse calcolato, potrebbe condurre a conclusioni del tutto errate nel giudicare dello stato di tono o di eccitabilità del sistema nervoso vegetativo del soggetto.

LAVORI CITATI.

LANG e VAS.. Bioch. Zeischr. Vol. 192, 1-3, 1928.
SILBERSTEIN e KESSLER. Bioch. Zeischr. Vol. 181, 4-6, 1927.
MAC GUIGAN. Zentralbl. f. Bioch. u. Biophys., 1916, pag. 19.
BORNSTEIN e VOGEL. Bioch. Zeischr. Vol. 118, pag. 1, 1921; vol. 122, pag. 274, 1921.
GROSSMANN e SANDOR. Wiener Arch. f. inn. Med., 5.
SHIM. Citato da LANG e VAS.
GEIGER. Ibidem.
CANNAVÒ. Archivio di Farmacologia sperimentale e scienze affini, 1927.
ID. Riforma Medica, 42, 1927.
IZAR e CANNAVÒ. *La iperglicemia da pilocarpina*. Riforma Medica, 37, 1927
MONTELEONE. I problemi della nutrizione, 1927.

V.

BREFOTROFIO DI ROMA
Prof. MARIO FLAMINI, direttore medico

Azione della vitamina antirachitica sul sistema nervoso vegetativo dei lattanti, messa in evidenza con i saggi farmacodinamici

per il dott. FRANCESCO BRUNETTI, assistente.

Secondo le ricerche di Kraus (1) e Zondek (2) il calcio ha una azione stimolante del simpatico, mentre, al contrario il potassio agisce stimolando il parasimpatico. Tale azione è legata al *neurochimismo* della vita cellulare: la possibilità da parte delle cellule del sistema nervoso vegetativo, e in special modo del simpatico, di assorbire maggiore o minore quantità di calcio è causa di una maggiore o minore eccitabilità del simpatico.

(1) KRAUS. Kliin. Woch. 1922, n. 36.
(2) ZONDEK. Ibid., 1907, n. 37.

Tale potere di assorbimento sarebbe strettamente legato in parte alla azione degli ormoni di alcune ghiandole a secrezione interna, i quali favorirebbero la penetrazione del calcio nelle cellule dell'organismo, e fra queste, anche in quelle del sistema nervoso. Così è noto che l'ormone paratiroideo favorisca l'assorbimento del calcio, donde anche una sua azione simpatico-tonica. Perciò, dato questo rapporto, secondo Kraus e Zondek è spiegabile l'azione simile che calcio e paratiroidi hanno di stimolare date funzioni e di inibirne altre in modo omologo.

Tra le sostanze, le quali favoriscono la penetrazione del calcio nei tessuti e nelle cellule, e che quindi dovrebbero avere un'azione simile alle paratiroidi, si deve oggi annoverare anche la *vitamina antirachitica*, la quale si chiama appunto con tale nome perchè favorisce la penetrazione dei sali di calcio nel tessuto osseo, ostacolando il rachitismo. Ma la parola « *antirachitica* » attribuita a tale vitamina liposolubile non è sufficiente a spiegare tutta l'azione biologica che essa esplica nell'organismo, poichè la penetrazione del calcio in altri tessuti differenti dall'osseo, agisce sull'organismo in maniera molteplice, a seconda, ad esempio, che si tratti del sistema nervoso centrale, o del sistema nervoso vegetativo, dei muscoli, ecc.

È noto, ad esempio, che il calcio ha un'azione moderatrice sul sistema nervoso centrale e periferico, e sui muscoli da questo innervati; e che l'impoverimento di calcio (e di magnesio) da parte di tali tessuti (con consecutivo aumento degli joni di potassio e di sodio) determina la esaltazione della eccitabilità di tutto l'apparato neuro-muscolare, esaltazione alla quale è legata strettamente la tetania.

Secondo Pende ad una buona assimilazione del calcio da parte dell'organismo corrisponde la individualità ipercalcica, e viceversa ad una deficiente assimilazione corrisponde la ipocalcica: la prima corrisponderebbe a individui ipervegetativi (tipo brevilineo megalo-splancnico), con robustezza scheletrica, temperamento neuro-stabile, tendenza alla ipertonia vascolare e consecutiva ipertensione: la seconda corrisponderebbe ad individui ipovegetativi (tipo longilineo), iposimpaticotonici, con gracilità e fragilità scheletrica, predisposizione al rachitismo, tendenza alla angioipotonia.

La vitamina antirachitica, la quale favorisce, come ho detto, la penetrazione del calcio nei tessuti in genere (e non nel solo tessuto osseo), deve avere quindi azione molteplice, in certo modo simile a quella dell'ormone paratiroideo, e anche della adrenalina, curando allo stesso modo, e meglio ancora, del calcio introdotto nell'organismo, sia per via orale, che per via ipodermica, tutte le manifestazioni dovute a deficiente presenza di calcio nei tessuti.

Quindi deve agire, oltre che curando il rachitismo (come è ormai dimostrato), anche la tetania, e quelle manifestazioni che sono legate, ad esempio, ad iposimpaticotonismo (o anche a vagotonismo o parasimpaticotonismo) quali, ad esempio, la ipotensione arteriosa, i fenomeni legati alla vasodilatazione dei vasi della cute, delle mucose e degli organi interni (ai quali sono legati i feno-

meni di anafilassi), gli spasmi vagotonici (ai quali sono legati i vomiti e gli spasmi delle vie digerenti), ecc.

Infatti, in una serie di ricerche eseguite su bambini nel Brefotrofio di Roma il prof. Flamini (1), somministrando la vitamina antirachitica, ha messo in evidenza l'azione complessa di tale vitamina, oltre che nel rachitismo su molte altre manifestazioni, ed in particolar modo sui vomiti ciclici, sugli eczemi dei lattanti, sulle manifestazioni della diatesi essudativa, e sulla pressione del sangue, che viene aumentata.

Ho ritenuto che sarebbe stato interessante dimostrare sperimentalmente l'azione della vitamina antirachitica sul sistema nervoso vegetativo, e perciò ho pensato di ricorrere per tale dimostrazione allo studio di saggi farmacodinamici che ponessero in evidenza le condizioni di tonicità del simpatico e del parasimpatico.

Ho pensato che mediante l'iniezione sottoepidermica di una identica quantità di una data soluzione di adrenalina e di pilocarpina, studiando la reazione locale prodotta prima e dopo un periodo più o meno lungo di somministrazione di tale vitamina, si sarebbero forse potute ricavare delle deduzioni atte a dimostrare se il simpatico od il parasimpatico fossero stati influenzati.

Un aumento della reazione locale alla adrenalina avrebbe, ad esempio, potuto deporre per un aumento della eccitabilità del simpatico, e una diminuzione della reazione locale alla pilocarpina avrebbe potuto deporre allo stesso modo per una maggiore eccitabilità dello stesso sistema antagonista al parasimpatico; e, associando le due reazioni nello stesso bambino, prima e dopo la somministrazione della vitamina, studiando cioè contemporaneamente l'azione maggiore o minore esplicata da una sostanza simpaticotropa e di una sostanza vagotropa ho ritenuto che si sarebbero potuti ricavare dei criteri che forse potevano rivelare tanto l'azione sul simpatico quanto quella sul vago di una cura vitaminica.

Come vitamina antirachitica mi sono servito, nelle mie esperienze, della vitamina estratta dall'olio di fegato di merluzzo con il metodo Zucker. Tale vitamina viene preparata diluendola, dopo la estrazione, in olio di ulivo, in quantità tale, che, quattro goccie della diluizione, corrispondono a circa 5 cmc. di olio di fegato di merluzzo. Le esperienze sono state eseguite, sia mediante la somministrazione della diluizione per via orale (5 goccie, due volte al giorno), sia mediante l'iniezione intramuscolare, di 1/2 cmc. della soluzione oleosa.

Il periodo di somministrazione è stato sempre di parecchi giorni (da 8 a 20).

Per quanto riguarda i saggi farmacodinamici eseguiti prima e dopo tale periodo mi sono servito di prodotti della Casa Parke Davis. Tanto l'adrenalina che la pilocarpina sono state adoperate nella diluizione al millesimo: la quantità iniettata per ogni saggio è stata sempre di 1/20 di cmc. Per le iniezioni sottoepidermiche mi sono servito di una siringa Barthelemy.

Si trattava, per il mio scopo, di eseguire dei saggi di confronto, prima e dopo la cura: perciò, quello che maggiormente interessava non era tanto lo studio del modo più o meno evidente con il quale l'individuo reagiva local-

(1) Flamini. *Considerazioni ed esperienze sulla azione della vitamina antirachitica.* La Pediatria, fasc. 12, 1926.

mente alle due sostanze, nè lo stabilire per ogni singolo bambino la dose minima sufficiente a determinare la reazione. Ma sopratutto era necessario giudicare il modo di reazione ad un identico stimolo per stabilire, il più esattamente possibile, il confronto fra le due reazioni.

Ho tenuto conto solo della reazione locale, e non di quella generale, ritenendo che, per lo scopo suddetto, la prima fosse sufficiente, ed anche perchè, trattandosi di bambini lattanti, era molto difficile studiare il comportamento della frequenza del polso, della pressione sanguigna e degli altri fenomeni generali. Le esperienze sono state eseguite per lo più su bambini lattanti, o al massimo di 12 mesi di età. In ogni caso ho tenuto conto del tipo del bambino, se cioè fosse, almeno apparentemente, normale o no, e, in quest'ultimo caso, ho tenuto conto di quei sintomi che potessero far pensare clinicamente alla esistenza di un simpaticotonismo o di un vagotonismo più o meno marcato.

Non ritengo necessario di dilungarmi sul modo di manifestarsi della reazione locale in seguito alla iniezione sottoepidermica della adrenalina o della pilocarpina in piccoli bambini. Rimando per tale descrizione, e per tale studio al lavoro diffuso e chiaro del Bergamini (1).

Descriverò solo brevissimamente la reazione normale che si pone in evidenza in un bambino dai 6 ai 12 mesi, in seguito all'iniezione sottoepidermica, praticata nelle regioni antero-laterali dell'addome, di 1/20 di cmc. di adrenalina e di pilocarpina al millesimo.

a) *Reazione all'adrenalina.* — Dopo pochi secondi dall'iniezione si forma un piccolo pomfo della grandezza di una lenticchia, di colorito dapprima roseo e poi a volte bluastro. Quasi contemporaneamente si forma all'intorno un alone roseo di diametro variabile da 2 a 5-6 cm. Dopo poco tempo (30 secondi ad 1-2 minuti) si forma all'intorno del pomfo una zona anulare di colore alabastino, che va a poco a poco diffondendosi ed invadendo il campo dell'alone roseo. Tale alone può raggiungere il diametro di 1-2 cm. (nei casi evidenti anche 4-5 cm.). Al centro della reazione si manifesta in genere il fenomeno della cute anserina, in modo più o meno marcato, e per una estensione, che può variare da un diametro di pochi millimetri a quello di 1 fino anche a 2 cm. Quando la reazione è al massimo di intensità si notano i seguenti elementi: pomfo centrale roseo o bluastro: alone di colore alabastrino all'intorno con margini irregolari, a volte frastagliati, e, nei casi molto evidenti, con gittate più o meno ramificate e prolungate; alone roseo all'intorno. Al centro si nota la cute anserina.

La reazione, che raggiunge il massimo più o meno rapidamente (in 30-40 minuti), incomincia poi a regredire, fino a scomparire lentamente, residuando, dopo 1-2 ore, una piccola papuletta rosea, che può scomparire completamente fino a dopo 2 ore o più.

b) *Reazione alla pilocarpina.* — Dopo pochissimi secondi dalla iniezione si forma un alone roseo più o meno ampio (da 3 a 6-7 e più centimetri). Al centro, nel punto di iniezione si forma una piccola papula rosea. L'alone in genere dopo 1-2 minuti diviene di un roseo più intenso, assume margini fra-

(1) MARCO BERGAMINI. *Saggi farmacodinamici sottoepidemici nell'infanzia.* Congr. Nazionale di Pediatria, Milano 1922. La Clinica Pediatrica, anno 1905.

stagliati. Dopo 8-10 minuti raggiunge il massimo di intensità, e poi incomincia a regredire, sia di ampiezza, sia perchè assume colorito più tenue. L'alone scompare in genere in un periodo di tempo di circa 1 ora.

I risultati ottenuti dalle esperienze eseguite sono raccolti nella tabella, ove sono elencati 12 bambini esaminati. Per ogni bambino si è tenuto conto del suo aspetto generale normale o no, dei sintomi presentati, e dell'età. Per ogni reazione all'adrenalina o alla pilocarpina si è tenuto conto dei caratteri con i quali la reazione si è presentata e cioè della prontezza, dell'ampiezza, della intensità di colorito, e della durata. Per ognuno di questi caratteri si è tenuto conto della maggiore o minore intensità facendo uso di un numero maggiore o minore di +.

Dall'esame di tutti questi casi che si riferiscono a bambini normali (3 casi) ed a bambini ritenuti vagotonici o iposimpatico-tonici (12 casi) si deve concludere che quasi sempre la somministrazione della vitamina antirachitica per un periodo di tempo che ha variato da 8 giorni a 20 giorni ha determinato una accentuazione più o meno marcata della reazione locale causata dalla iniezione sottoepidermica di adrenalina. Tale aumento della reazione, per lo meno nei casi osservati, è stata inferiore e meno marcata nei bambini giudicati normali, e più marcata in quelli giudicati vagotonici o iposimpatico-tonici. Inoltre mi sembra di poter stabilire dalle osservazioni eseguite che l'aumento della reazione alla adrenalina sia più marcato somministrando la vitamina per via ipodermica, anzichè per via orale.

Hanno dimostrato in ispecial modo aumento alla reazione adrenalinica il caso 8° (rachitismo), il 10° (diatesi essudativa), il 12° (eczema) ed il 14° (eredolues e distrofie ossee).

Per quanto riguarda la reazione alla pilocarpina si deve riconoscere che in quasi tutti i casi, ad eccezione di pochi (e tra questi in ispecial modo i 3 bambini normali) si è notata, in seguito alla cura di vitamina, una attenuazione della reazione locale: però tale attenuazione è stata spesso poco evidente, e, in genere, si deve dire che sia stata meno marcata della accentuazione della reazione alla adrenalina.

L'aumento della reazione locale alla adrenalina si deve evidentemente spiegare con la maggiore sensibilità del simpatico, in seguito all'azione della vitamina antirachitica, la quale, favorendo la penetrazione del calcio nel tessuto di tale sistema nervoso lo ha sensibilizzato: la diminuzione della reazione locale alla pilocarpina si deve spiegare anch'essa evidentemente, nei casi nei quali si è manifestata, con la maggiore sensibilità del simpatico la quale, in antagonismo alla azione del vago, ha attenuato l'azione vaso dilatatrice di quest'ultimo.

L'attenuazione della reazione pilocarpinica, minore della accentuazione della reazione adrenalinica, potrebbe spiegarsi con una lieve azione che il più accentuato ricambio del calcio potrebbe avere in alcuni casi anche sul vago migliorandone il tono, in modo però meno sensibile di quello che avvenga per il simpatico. Questa supposizione, la quale però meriterebbe di essere confortata da un numero maggiore di esperienze, troverebbe il suo appoggio nelle

N. d'ordine	Età Somministrazione di vitamina	Dati clinici	Genere di reazione	Prima o dopo la cura vitaminica	Intensità della reazione: Prontezza	Ampiezza	Intensità di colorito	Durata
1	Mesi 8	Normale	Adrenalina	Prima	++	+++	+++	+++
				Dopo	+++	++	+++	+++
	10 goccie di vitamina al giorno per os (8 giorni)		Pilocarpina	Prima	++	+	+	+
				Dopo	+++	+	+	+
2	Mesi 12	Normale	Adrenalina	Prima	+++	+++	+++	+++
				Dopo	++++	+++	++	+++
	10 goccie di vitamina per os (10 giorni)		Pilocarpina	Prima	++	++	++	+
				Dopo	++	++	+	++
3	Mesi 9	Normale	Adrenalina	Prima	++	++	+	++
				Dopo	+++	+++	++	++
	½ cmc. di vitamina per iniezioni per 10 giorni		Pilocarpina	Prima	++	++	++	+
				Dopo	+	++	+	+
4	Mesi 7	Rachitismo	Adrenalina	Prima	+++	+++	+++	+++
				Dopo	++++	++++	+++	+++
	10 goccie di vitamina per os per 14 giorni		Pilocarpina	Prima	++	++	++	++
				Dopo	++	+	+	+
5	Mesi 3	Eclampsia Eczema diffuso	Adrenalina	Prima	++	+++	++	+
				Dopo	+++	+++	+++	+++
	10 goccie di vitamina per os per 20 giorni		Pilocarpina	Prima	+++	+++	++	++
				Dopo	+	+	+	+
6	Mesi 8	Vomito	Adrenalina	Prima	+	++	++	+++
				Dopo	+++	+++	+++	+++
	10 goccie per os per 14 giorni		Pilocarpina	Prima	+++	++	++	++
				Dopo	+++	++	+	+
7	Mesi 8	Eczema della faccia	Adrenalina	Prima	+++	++	++	+++
				Dopo	+++	++++	++	+++
	10 goccie per os (13 gg.)		Pilocarpina	Prima	+++	+	+	+
				Dopo	+++	++	+	+
8	Mesi 7	Rachitismo	Adrenalina	Prima	+++	+++	+++	+++
				Dopo	++++	+++++	++++	+++
	Iniezioni di ½ cmc. per 12 giorni		Pilocarpina	Prima	++	+	+	+
				Dopo	++	++	+	+
9	Mesi 12	Rachitismo	Adrenalina	Prima	+	++	++	++
				Dopo	++	+++	+++	++
	Iniezioni di ½ cmc. per 11 giorni		Pilocarpina	Prima	+	+	+	+
				Dopo	—+	—+	—+	—+
10	Mesi 7	Adenoidismo. Diatesi essudativa	Adrenalina	Prima	+++	+++	+++	++
				Dopo	+++	+++++	++++	++++
	Iniezioni 15 giorni (½ cmc.)		Pilocarpina	Prima	+++	+++	+++	++
				Dopo	+++	++	+++	+

N. d'ordine	Età Somministrazione di vitamina	Dati clinici	Genere di reazione	Prima o dopo la cura vitaminica	Intensità della reazione			
					Prontezza	Ampiezza	Intensità di colorito	Durata
11	Mesi 8	Edemi ai piedi e gambe	Adrenalina	Prima Dopo	+++ +++	++ +++	++ +++	+++ ++++
	Iniezioni di ½ cmc. per 6 giorni		Pilocarpina	Prima Dopo	+++ +++	+++ ++	+++ +++	++ +
12	Mesi 5	Eczema della faccia	Adrenalina	Prima Dopo	++ ++	++ +++++	++ ++++	+ +++
	Iniezioni di ½ cmc. per 15 giorni		Pilocarpina	Prima Dopo	+++ +++	+++ ++	+++ +++	++ +
13	Mesi 8	Ossa sottili. Capelli aridi, ipotiroideo	Adrenalina	Prima Dopo	+++ +++	+++ ++++	+++ ++++	+++ +++
	Iniezioni di ½ cmc. per 15 giorni		Pilocarpina	Prima Dopo	++ +	++ ++	++ +	+ +
14	Mesi 12	Eredoluetico. Distrofie ossee	Adrenalina	Prima Dopo	+++ ++++	++ ++++	++ ++++	++ +++
	Iniezioni di ½ cmc. per 10 giorni		Pilocarpina	Prima Dopo	++ ++	+++ +	++ +	+ +
15	Mesi 12	Rachitismo	Adrenalina	Prima Dopo	+++ +++	+++ +++	+++ +++	++ +++
	Iniezioni di ½ cmc. per 12 giorni		Pilocarpina	Prima Dopo	+++ ++	+++ ++	+++ ++	++ ++

ricerche del Quaranta (1) il quale ha praticato dei saggi farmacodinamici prima e dopo aver sensibilizzato l'organismo con il calcio, ed ha trovato che il calcio, oltre che simpaticotonico, riesce in certi casi ad agire come vagotonico funzionando da equilibratore del sistema nervoso vegetativo.

Le poche esperienze da me eseguite, ripeto, non sono sufficienti a dimostrare anche questa asserzione, la quale, del resto, è verisimile perchè la somministrazione della vitamina antirachitica deve agire con maggiore efficacia di quello che non agisca la semplice somministrazione di calcio come ha fatto il Quaranta.

Comunque, risulta evidente dalle mie esperienze, che la vitamina antirachitica ha una netta azione simpatico-tonica, e che tale azione si può dimostrare in modo evidente mediante le reazioni locali ai saggi farmacodinamici.

La via ipodermica di somministrazione di tale vitamina è più efficace di quella orale per ottenere tale risultato.

Roma, giugno 1927.

(1) QUARANTA. *Azione dei sali di calcio sul sistema nervoso vegetativo.* Arch. di Pat. e Clin. med., febbraio 1924.

Fine del Volume XXXV (Sezione Medica).

Roma, 1928 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.